

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 12 DE 2024**

**SESIÓN ORDINARIA 11, 12 Y 13 DE SEPTIEMBRE DE 2024**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.3 Producto Nuevo**
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
    - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
    - 3.1.11 Modificación de condición de venta**
    - 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 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

**2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 11 de 2024 SEM

Acta No. 12 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3. TEMAS A TRATAR

#### 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

##### 3.1.3 Producto Nuevo

##### 3.1.3.1 MILESA® 10

Expediente : 20256468  
Radicado : 20231150255 / 20231228259  
Fecha : 25/08/2023  
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene dapagliflozina manitol equivalente a dapagliflozina 10 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Diabetes Mellitus tipo 2:

Dapagliflozina está indicado como:

- Monoterapia: Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Adición al tratamiento con otros fármacos: Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca:

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática con fracción de eyección reducida de menos del 40%, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

Enfermedad renal crónica:

Dapagliflozina está indicado como terapia de adición en pacientes adultos con enfermedad renal crónica con diabetes mellitus tipo 2 y/o enfermedad cardiovascular.

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 con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión: 1 Fecha: 17 de Abril de 2023, allegado mediante radicado No. 20231150255

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Información para Prescribir Versión: 1 Fecha: 17 de Abril de 2023, allegado mediante radicado No. 20231150255

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la cual contempla el estudio de Bioequivalencia y/o Biodisponibilidad *in vivo* en condición de ayuno y posprandial, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- Dado que el interesado informa en el formato A1 Código: ASS-RSA-FM004 para presentación de solicitudes de: Registro sanitario nuevo y renovación modalidad importar y vender o cambio de cualquier modalidad de registro sanitario a importar y vender, así como en folio 1581 la participación de hombres y mujeres en el estudio de Bioequivalencia In Vivo, pero en folios 5423-5425 presenta resultados solamente de voluntarios hombres, debe aclarar la participación o no de mujeres en el estudio, teniendo en cuenta que uno de los efectos adversos más comunes del producto de referencia Forxiga® son las infecciones micóticas vulvovaginales (Folio 1283). Recuerde que, se debe dar cumplimiento a lo estipulado en el Anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.2.4 Selección de los sujetos donde se indica que, “(... si el producto farmacéutico está destinado al uso en ambos sexos, el promotor debe incluir hombres y mujeres en el estudio...)”.

### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1 DONEPEZIL + MEMANTINE 10 MG +10 MG

Expediente : 20231767  
Radicado : 20221133263 / 20241038924  
Fecha : 20/02/2024  
Interesado : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base, 10 mg de memantina clorhidrato equivalente a 8,31 mg de memantina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013336 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Inserto Versión INS-DINI-2024-02, allegado mediante radicado No. 20241038924
- Información para Prescribir Versión C01210622, allegado mediante radicado No. 20221133263

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que presenta respuesta a Auto No. 2023013336 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.1 para la asociación donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 10 mg en la indicación "...terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados". En el mencionado Auto la Sala conceptuó que "considera que existe incertidumbre sobre la relevancia del modesto efecto clínico que aporta la asociación sobre la monoterapia con donepezilo o con memantina, adicionalmente, existe incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de la asociación. La Sala recomienda requerir al interesado información clínica adicional que permita reducir la incertidumbre sobre el efecto de la terapia dual comparada con la monoterapia, así como los efectos a largo plazo de la terapia combinada".

En la respuesta al Auto el interesado reconoce que el beneficio puede ser modesto con base en los ECA y RS, pero considera que es relevante; argumenta que la asociación de inhibidor de acetilcolinesterasa (iACE) más memantina está recomendada por grupo de expertos latinoamericanos (2023) para los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada que continúan deterioro estando en tratamiento con iACE y para pacientes con enfermedad moderada-severa. También refiere guía española (2010) que recomienda la asociación en pacientes con enfermedad moderada severa que reciben donepezilo. Guía NICE 2018 que recomienda considerar la asociación en casos de enfermedad moderada y ofrecer memantina en adición a iACE en caso de enfermedad severa. Señala que cada principio activo por separado ofrece un beneficio modesto, que por tanto de la asociación también se espera un beneficio modesto y que el potencial beneficio hay que mirarlo de manera global y no limitarlo a los efectos cognitivos. El interesado reconoce la incertidumbre en relación con los efectos a largo plazo en los ensayos clínicos y allega información de estudios con base en datos de "mundo real". Allega referencias bibliográficas de ensayos clínicos revisiones narrativas y sistemáticas que en general permiten proponer que evidencia de baja a moderada certeza sugiere que, en comparación con la monoterapia, la asociación proporciona modesto beneficio en algunas de las variables medidas cuya relevancia clínica es incierta.

La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto y reconoce que el uso de tratamiento combinado de iACE con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer es un tema de controversia, pues en divergencia con el análisis y alguna de la documentación allegada por el interesado, la agencia europea de medicamentos recomendó negar la autorización de comercialización de esta asociación en 2012 y el grupo NICE en la *Technology appraisal guidance 217* actualización de 2018 señala que no se puede recomendar la asociación debido a que no existe evidencia de beneficio clínico adicional con respecto a la terapia con uno de los dos componentes.

La Sala reconoce la importancia individual y de salud pública de la enfermedad de Alzheimer y la ausencia de tratamientos altamente eficaces.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que las evaluaciones realizadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo favorable con alta certeza científica, tanto de beneficios de importancia clínica como de riesgos conocidos y potenciales en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Finalmente, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de la asociación donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 10 mg en la indicación “...*terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados*”.

### 3.1.4.2 DONEPEZIL + MEMANTINE 10 MG +20 MG

Expediente : 20231894  
Radicado : 20221135219 / 20241156076  
Fecha : 24/06/2024  
Interesado : ALTADIS FARMACÉUTICA S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10 mg donepezilo clorhidrato equivalente a 9,12 mg de donepezilo base + 20 mg de memantina clorhidrato equivalente a 16,62 mg de memantina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Donepezilo/memantina está indicado como terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006323 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva asociación con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto Versión C01210622, allegado mediante radicado No. 20221135219
- Información para Prescribir Versión C01210622, allegado mediante radicado No. 20221135219

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que presenta respuesta a Auto No. 2024006323 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.4.2., para la asociación donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 20 mg en la indicación "...terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados". En el mencionado Auto la Sala conceptuó que "considera que existe incertidumbre sobre la relevancia del modesto efecto clínico que aporta la asociación sobre la monoterapia con donepezilo o con memantina, adicionalmente, existe incertidumbre sobre los efectos a largo plazo de la asociación. La Sala recomienda requerir al interesado información clínica adicional que permita reducir la incertidumbre sobre el efecto de la terapia dual comparada con la monoterapia, así como los efectos a largo plazo de la terapia combinada".

En la respuesta al Auto el interesado reconoce que el beneficio puede ser modesto con base en los ECA y RS, pero considera que es relevante; argumenta que la asociación de inhibidor de acetilcolinesterasa (iACE) más memantina está recomendada por grupo de expertos latinoamericanos (2023) para los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve-moderada que continúan deterioro estando en tratamiento con iACE y para pacientes con enfermedad moderada-severa. También refiere guía española (2010) que recomienda la asociación en pacientes con enfermedad moderada severa que reciben donepezilo. Guía NICE 2018 que recomienda considerar la asociación en casos de enfermedad moderada y ofrecer memantina en adición a iACE en caso de enfermedad severa. Señala que cada principio activo por separado ofrece un beneficio modesto, que por tanto de la asociación también se espera un beneficio modesto y que el potencial beneficio hay que mirarlo de manera global y no limitarlo a los efectos cognitivos. El interesado reconoce la incertidumbre en relación con los efectos a largo plazo en los ensayos clínicos y allega información de estudios con base en datos de "mundo real". Allega referencias bibliográficas de ensayos clínicos revisiones narrativas y sistemáticas que en general permiten proponer que evidencia de baja a moderada certeza sugiere que, en comparación con la monoterapia, la asociación proporciona modesto beneficio en algunas de las variables medidas cuya relevancia clínica es incierta.

La Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto y reconoce que el uso de tratamiento combinado de iACE con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer es un tema de controversia, pues en divergencia con el análisis y alguna de la documentación allegada por el interesado, la agencia europea de medicamentos recomendó negar la autorización de comercialización de esta asociación en 2012 y el grupo NICE en la *Technology appraisal guidance 217* actualización de 2018 señala que no se puede recomendar la asociación debido a que no existe evidencia de beneficio clínico adicional con respecto a la terapia con uno de los dos componentes.

La Sala reconoce la importancia individual y de salud pública de la enfermedad de Alzheimer y la ausencia de tratamientos altamente eficaces.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo favorable con alta certeza científica, tanto de beneficios de importancia clínica como de riesgos conocidos y potenciales en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Finalmente, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica de la asociación donepezilo clorhidrato 10 mg, más memantina clorhidrato 20 mg en la indicación “...*terapia de sustitución en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave adecuadamente controlada con donepezilo y memantina administrados simultáneamente a las mismas dosis que en la combinación a dosis fijas, pero como medicamentos separados*”.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 MYORA 50 - SILDENAFIL 50 mg

Expediente : 20213194  
Radicado : 20211209548 / 20241066227  
Fecha : 18/03/2024  
Interesado : AVALON PHARMACEUTICAL S.A.

Composición: Cada lámina contiene sildenafil citrato equivalente a sildenafil 50 mg

Forma farmacéutica: Láminas orodispersables

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000103 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211209548

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024000103 del 12 de enero de 2024 emitido mediante Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.2, para el producto Myora 50, principio activo sildenafil 50 mg, nueva forma

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacéutica: láminas orodispersables, en la indicación: “*Tratamiento de la disfunción eréctil*”.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica: láminas orodispersables con la siguiente información.

**Composición:** Cada lámina contiene sildenafil citrato equivalente a sildenafil 50 mg

**Forma farmacéutica:** Láminas orodispersables

**Indicaciones:**

Tratamiento de la disfunción eréctil

**Contraindicaciones:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la lámina y pacientes que reciben nitratos.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias:** Pacientes con predisposición al priapismo, desórdenes de coagulación, úlceras pépticas activas, enfermedad ocular hereditaria, pacientes con predisposición a retinopatía pigmentosa.

Se ha informado de eventos cardiovasculares serios en asociación temporal con el uso de Sildenafil y de riesgo de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. El Sildenafil tiene propiedades vasodilatadoras sistémicas que dan lugar a disminuciones transitorias de la presión arterial. En caso de una erección que perdure por más de 4 horas, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. En caso de disminución repentina o pérdida de la audición, suspender el medicamento y buscar atención médica de inmediato.

**Precauciones:** Administrar con precaución en pacientes con deformidad anatómica del pene. Viagra no está indicado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial. Viagra no está indicado para uso en niños menores de 18 años.

**Reacciones adversas:**

El perfil de seguridad de Sildenafil se basa en 9.570 pacientes de 74 ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos entre los pacientes tratados con Sildenafil fueron dolor de cabeza, rubefacción, dispepsia, congestión nasal, mareo, náuseas, acaloramiento, deterioro visual, cianopsia y visión borrosa.

**Tabla de reacciones adversas.**

En la tabla de abajo aparecen todas las reacciones adversas clínicamente importantes, que ocurrieron en los ensayos clínicos con una incidencia superior al placebo, listadas según la clasificación por órganos y sistemas (muy frecuentes 1/10), frecuentes (1/100 a 1/10), poco frecuentes (1/1.000 a 1/100), raras (1/10.000 a 1/1.000), muy raras (1/10.000).



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

**Tabla 1: Reacciones adversas clínicamente importantes notificadas con una incidencia superior a placebo en ensayos clínicos controlados y reacciones adversas clínicamente importantes notificadas a partir de la experiencia postcomercialización del Sildenafil.**

clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 y < 1/100)	Poco frecuentes (>1/1000 y < 1/100)	Raras (>1/10000 y 1/1000)
Infecciones e infestaciones			Rinitis	
Trastornos del sistema			Hipersensibilidad	
inmunológico				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	somnolencia, hipoestesia	Accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, convulsiones* convulsiones recurrentes*, síncope
Trastornos oculares		Distorsión visual de los colores**, deterioro visual, visión borrosa	Trastornos del lagrimeo***, dolor ocular, fotofobia, fotspsia, hiperemia ocular, claridad visual, conjuntivitis	Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA)*, oclsión vascular retiniana* hemorragia retiniana, retinopatía arterioesclerótica, trastorno retiniano, glaucoma, defectos del campo visual, diplopia, agudeza visual disminuida, miopía, astenopia, células flotantes en el vítreo, trastorno del iris, midriasis, halo visual, edema del

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

				ojo, hinchazón ocular, trastorno del ojo, hiperemia de la conjuntiva, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, edema palpebral, cambio de color de la esclerótica
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo acúfenos	sordera
trastornos cardiacos			Taquicardia, palpitaciones	Muerte cardíaca súbita*, infarto de miocardio, arritmia ventricular, fibrilación auricular, angina inestable
Trastornos vasculares		Rubefacción acaloramiento	Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Congestión nasal	epistaxis, congestión sinusal	Sensación de opresión en la garganta, edema nasal, sequedad nasal
Trastornos		Náuseas,	Enfermedad	hipoestesi

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastrointestinales		dispepsia	dolor por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor en la zona superior del abdomen	a oral
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción	síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)+, necrólisis epidérmica tóxica (NET)*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo			Mialgia, dolor en una extremidad	
Trastornos renales y urinarios			Hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				Hemorragia peneana priapismo*, hematospermia, erección aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Dolor torácico, fatiga, sensación de calor	Irritabilidad
Exploraciones complejas			Frecuencia cardíaca aumentada	
Adversas				

### Interacciones:

### Efectos de otros medicamentos sobre Sildenafil

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Estudios in vitro.

El metabolismo de Sildenafil está mediado predominantemente por el citocromo P450 (CYP) isoformas 3A4 (principalmente) y 2C9 (en menor medida). Por lo tanto, los inhibidores de estas isoenzimas pueden reducir el aclaramiento de Sildenafil y los inductores de estas isoenzimas pueden incrementar el aclaramiento de Sildenafil. Estudios in vivo El análisis de los datos farmacocinéticos de los ensayos clínicos, mostró que se produjo una reducción del aclaramiento de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (tales como ketoconazol, eritromicina, cimetidina). Aunque no se observó aumento de la incidencia de acontecimientos adversos en estos pacientes, cuando Sildenafil se administra concomitantemente con los inhibidores del CYP3A4, se debería considerar una dosis inicial de 25 mg.

La administración conjunta de ritonavir, inhibidor de la proteasa del VIH, el cual presenta una potente acción inhibitoria sobre el citocromo P450, en el estado de equilibrio (500 mg dos veces al día) junto con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 300% (4 veces superior) en la Cmax de Sildenafil y del 1.000% (11 veces superior) en la AUC plasmática de Sildenafil. A las 24 horas, los niveles plasmáticos de Sildenafil eran todavía aproximadamente 200 ng/ml, en comparación con los aproximadamente 5 ng/ml cuando se administra sólo Sildenafil.

Este hecho está en concordancia con los efectos evidentes de ritonavir sobre un gran número de sustratos del citocromo P450.

Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de ritonavir. En base a estos resultados farmacocinéticos, no se aconseja la administración concomitante del Sildenafil con ritonavir y en ninguna circunstancia la dosis máxima de Sildenafil debe exceder de 25 mg en 48 horas.

La administración conjunta de saquinavir, inhibidor de la proteasa del VIH, que también presenta una acción inhibitoria sobre el citocromo CYP3A4, en el estado de equilibrio (1.200 mg tres veces al día), con Sildenafil (dosis única de 100 mg) produjo un aumento del 140% en la Cmax de Sildenafil y del 210% en la AUC de Sildenafil. Sildenafil no presentó ningún efecto sobre la farmacocinética de saquinavir. Cabría esperar efectos más intensos con inhibidores más potentes del citocromo CYP 3A4, tales como ketoconazol e itraconazol.

Cuando se administró una dosis única de 100 mg de Sildenafil con eritromicina, un inhibidor moderado del CYP3A4, hubo un incremento del 182% en la exposición sistémica de Sildenafil (AUC) cuando se alcanzó una concentración estable de eritromicina en plasma (500 mg, dos veces al día, durante 5 días).

En voluntarios varones sanos, no se observó ninguna evidencia de un efecto con azitromicina (500 mg diarios durante 3 días) sobre el AUC, la Cmax, el tmax, la constante de velocidad de eliminación o la consiguiente semivida de Sildenafil o de su metabolito principal en sangre.

Cimetidina (800 mg), un inhibidor del citocromo P450 e inhibidor no específico del CYP3A4, produjo un aumento del 56% de la concentración plasmática de Sildenafil cuando se administró simultáneamente con Sildenafil (50 mg) a voluntarios sanos.

El zumo de pomelo es un inhibidor débil del metabolismo del citocromo CYP3A4 localizado en la pared intestinal que puede provocar pequeños incrementos de los niveles plasmáticos de Sildenafil.

Dosis únicas de antiácido (hidróxido magnésico/hidróxido de aluminio) no afectaron la biodisponibilidad de Sildenafil.

Aunque no se han realizado estudios de interacción específica con todos los fármacos posibles, el análisis de los datos farmacocinéticos no mostró efecto alguno sobre la farmacocinética de Sildenafil cuando se administró concomitantemente con inhibidores del CYP2C9 (tales como tolbutamida, warfarina, fenitoína), inhibidores del CYP2D6 (tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos), tiazidas y diuréticos relacionados (diuréticos de asa y 7 ahorradores de potasio), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, antagonistas beta-adrenérgicos o inductores del metabolismo del CYP450 (tales como rifampicina, barbitúricos).

En un estudio con voluntarios varones sanos, la administración concomitante del antagonista de los receptores de endotelina, bosentan, (un inductor del CYP3A4 [moderado], del CYP2C9 y posiblemente del CYP2C19) en estado de equilibrio (125 mg dos veces al día) con Sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en una disminución de 62,6% y 55,4% del AUC y C max de Sildenafil, respectivamente. Por lo tanto, se espera que la administración concomitante de inductores potentes de CYP3A4, como rifampina, causen mayores disminuciones de la concentración plasmática de Sildenafil. Nicorandil es un híbrido entre un activador de los canales de potasio y un nitrato. Debido a su componente nitrato, tiene el potencial de provocar una interacción grave con Sildenafil.

Efectos de Sildenafil sobre otros medicamentos.

#### Estudios in vitro

Sildenafil es un inhibidor débil del citocromo P450 isoformas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM). Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de Sildenafil, tras las dosis recomendadas, son de aproximadamente 1 μM, no es probable que Sildenafil altere el aclaramiento de los sustratos de estas isoenzimas. No se dispone de datos de interacción de Sildenafil e inhibidores no específicos de la fosfodiesterasa, tales como teofilina o dipiridamol.

#### Estudios in vivo

De acuerdo con sus efectos conocidos sobre la vía óxido nítrico/GMPc, Sildenafil demostró potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Por lo tanto, su administración concomitante con los dadores del óxido nítrico o nitratos está contraindicada.

#### Riociguat

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Estudios preclínicos mostraron un efecto aditivo de la disminución de la presión arterial sistémica cuando se combinaron inhibidores de la PDE5 con riociguat.

Riociguat ha mostrado en ensayos clínicos que aumenta los efectos hipotensores de los inhibidores de la PDE5.

En la población estudiada no hubo indicios de un efecto clínico favorable de dicha combinación. El uso concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE5, incluyendo Sildenafil, está contraindicado.

La administración concomitante de Sildenafil a pacientes en tratamiento con alfabloqueantes puede producir hipotensión sintomática en un pequeño número de pacientes que puede ser más susceptible de padecerla. Ésta es más probable que ocurra en las 4 horas posteriores a la toma de Sildenafil. En tres estudios específicos de interacción farmacológica, se administraron simultáneamente el alfabloqueante doxazosina (4 mg y 8 mg) y Sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y que se encontraban ya estables en el tratamiento con doxazosina.

En estas poblaciones objeto de estudio, se observaron unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en decúbito supino de 7/7 mmHg, de 9/5 mmHg y de 8/4 mmHg, y unas reducciones medias adicionales de la presión arterial en bipedestación de 6/6 mmHg, de 11/4 mmHg y de 4/5 mmHg, respectivamente.

Cuando Sildenafil y doxazosina fueron administrados simultáneamente a pacientes estables en el tratamiento con doxazosina, los casos notificados de pacientes que experimentaron hipotensión postural sintomática fueron poco frecuentes. Estos casos incluyeron mareos o sensación de vahído, pero no síncope.

No se han observado interacciones significativas cuando se administró Sildenafil (50 mg) concomitantemente con tolbutamida (250 mg) o warfarina (40 mg), metabolizándose ambos por el CYP2C9. Sildenafil (50 mg) no potenció el aumento del tiempo de hemorragia causado por el ácido acetilsalicílico (150 mg). 8 Sildenafil (50 mg) no potenció los efectos hipotensores del alcohol en voluntarios sanos con niveles máximos medios de alcohol en sangre de 80 mg/dl.

El análisis de todos los datos obtenidos de los siguientes tipos de fármacos antihipertensivos: diuréticos, beta bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II, fármacos antihipertensivos (vasodilatadores y de acción central), bloqueantes de las neuronas adrenérgicas, calcio antagonistas y bloqueantes alfa-adrenérgicos, mostró que no existen diferencias en el perfil de efectos secundarios en pacientes a los que se administró Sildenafil, en comparación con el tratamiento con placebo. En un estudio de interacción específico, cuando Sildenafil (100 mg) se administró concomitantemente con amlodipino a pacientes hipertensos, la reducción media adicional en la tensión arterial sistólica en posición supina fue de 8 mmHg. La reducción adicional correspondiente de la tensión arterial diastólica en posición supina fue de 7 mmHg. Estas reducciones adicionales en la tensión arterial fueron de una magnitud similar a aquellas observadas cuando se administró Sildenafil como único fármaco a voluntarios sanos (ver sección 5.1). Sildenafil (100 mg) no afectó a la farmacocinética del estado de equilibrio de

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los inhibidores de la proteasa del VIH, saquinavir y ritonavir, los cuales son sustratos del citocromo CYP3A4. En voluntarios varones sanos, la administración de Sildenafil en estado de equilibrio (80 mg tres veces al día) resultó en un incremento de 49,8% del AUC de bosentan y un incremento de 42% de la Cmax de bosentan (125 mg dos veces al día).

**Vía de administración:** oral

**Dosificación y grupo etario:**

**Uso en adultos:** La dosis recomendada es de 50 mg tomados a demanda, aproximadamente una hora antes de la actividad sexual. En base a la eficacia y tolerabilidad, la dosis se puede aumentar a 100 mg o disminuir a 25 mg. La dosis máxima recomendada es de 100 mg.

La pauta máxima de dosificación recomendada es de una vez al día. Si se toma sildenafil con alimentos, el inicio de su acción farmacológica podría retrasarse en comparación a cuando se toma en ayunas.

**Poblaciones especiales**

**Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada (pacientes con 65 años de edad o más).

**Insuficiencia renal:** El aclaramiento de Sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

**Insuficiencia hepática:** Como el aclaramiento de Sildenafil se reduce en pacientes con insuficiencia hepática (por ejemplo, cirrosis) debería considerarse una dosis de 25 mg para estos pacientes. En base a la eficacia y tolerabilidad, se puede incrementar gradualmente la dosis a 50 mg y hasta 100 mg según sea necesario.

**Población Pediátrica**

Sildenafil no está indicado en menores de 18 años de edad.

**Uso en pacientes en tratamiento con otros medicamentos:** A excepción de ritonavir, en que su administración concomitante con Sildenafil no se aconseja, una dosis inicial de 25 mg debe considerarse en aquellos pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4

Con el fin de minimizar la potencial aparición de hipotensión postural en pacientes que reciban tratamiento con alfabloqueantes, los pacientes deberán encontrarse estables bajo este tratamiento antes de iniciar la administración de Sildenafil. Asimismo, se deberá valorar el inicio del tratamiento con Sildenafil a una dosis de 25 mg.

**Método de administración:**

La lámina orodispersable se debe colocar en la lengua, dejar que se disuelva y tragar el residuo

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 7.9.0.0.N40

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
G04BE03	SILDENAFILO	LÁMINA ORODISPERSABLE	50 mg

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.5.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto MYORA® 50 mg láminas orodispersable fabricado por Zim Laboratories Limited B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar, Nagpur Maharashtra India; frente al producto de referencia Viagra® 50 mg tabletas fabricado por, Pfizer Reino Unido.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20211209548.

### 3.1.5.2 BONJESTA® XR 20 mg

Expediente : 20205655  
Radicado : 20211129349 / 20241067306  
Fecha : 19/03/2024  
Interesado : EXELTIS SAS

Composición: Cada tableta de liberación extendida contiene 20 mg de doxilamina succinato, 20 mg de piridoxina clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación extendida

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de náuseas y vómito en general, particularmente en el alivio de las náuseas y vómito durante el embarazo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023013982 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.5.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20211129349

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023013982 del 18 de diciembre de 2023 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.5.1., Para el producto Bonjesta® XR, principios activos: Doxilamina Succinato 20 mg + Piridoxina Clorhidrato 20 mg, nueva forma farmacéutica: tabletas de liberación extendida, en las indicaciones: *“Tratamiento sintomático de náuseas y vómito en general, particularmente en el alivio de las náuseas y vómito durante el embarazo”*.

La Sala recomienda aprobar la Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y la nueva concentración del producto de la referencia con la siguiente información:

**Composición:** Cada tableta de liberación extendida contiene 20 mg de doxilamina succinato, 20 mg de piridoxina clorhidrato

**Forma farmacéutica:** Tabletas de liberación extendida

**Indicaciones:**

Tratamiento sintomático de náuseas y vómito en general, particularmente en el alivio de las náuseas y vómito durante el embarazo.

**Contraindicaciones:**

**BONJESTA** está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Reacciones hipersensibilidad a algún otro antihistamínico H1.
- Crisis Asmáticas
- Porfirias
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) intensifican y prolongan los efectos adversos de **BONJESTA** sobre el sistema nervioso central

**Precauciones y advertencias:**

**Somnolencia**

**BONJESTA** puede causar somnolencia debido a las propiedades anticolinérgicas del succinato de doxilamina, un antihistamínico. Se debe evitar participar en actividades que requieran un estado de alerta mental completo, como conducir u operar maquinaria pesada, mientras usan **BONJESTA** hasta que su proveedor de atención médica les autorice a hacerlo.

No se recomienda el uso de **BONJESTA** con uso simultáneo de depresores del sistema nervioso central (SNC), incluido el alcohol. La combinación puede provocar una somnolencia intensa que puede provocar caídas o accidentes.

**Condiciones médicas concomitantes**

**BONJESTA** tiene propiedades anticolinérgicas y, por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con asma, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, úlcera péptica estenosante, obstrucción intestinal, obstrucción piloroduodenal u obstrucción del cuello de la vejiga urinaria, hipertrofia prostática sintomática, retención urinaria, hipertiroidismo, alteraciones cardiovasculares e hipertensión.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Enfermedades del árbol respiratorio inferior, como asma, enfisema pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se ha demostrado que los antihistamínicos reducen el volumen de las secreciones bronquiales con aumento de la viscosidad dificultando la expectoración bronquial, que puede derivar en obstrucción respiratoria por lo que podría agravar estos cuadros, se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes.**

**Insuficiencia renal moderada o severa. Insuficiencia hepática, puede ser necesario un reajuste posológico**

**Reacciones de fotosensibilidad: con algunos antihistamínicos se ha observado aumento de la sensibilidad de la piel al sol con fotodermatitis por lo que no se recomienda tomar el sol durante el tratamiento. Su efecto antiemético puede interferir el diagnóstico de la apendicitis. puede enmascarar síntomas de ototoxicidad (como tinnitus o vértigo), por lo que debe administrarse con precaución en pacientes tratados concomitantemente con fármacos potencialmente ototóxicos.**

**Debe tener precaución en pacientes epilépticos, ya que los antihistamínicos se han asociado en ocasiones con reacciones paradójicas de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas**

**Interferencia con la detección de orina en busca de metadona, opiáceos y fosfato de fenciclidina (PCP)**

**Ha habido informes de pruebas de detección de orina falsas positivas para metadona, opiáceos y PCP con el uso de succinato de doxilamina / clorhidrato de piridoxina**

**Reacciones adversas:**

**Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.**

- sentirse muy somnoliento.

**Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas.**

- sentirse mareado
- sensación de cansancio
- boca seca.

**Frecuencia no conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los**

- datos disponibles.
- hipersensibilidad (reacción alérgica)
- sensación de ansiedad, dificultad para dormir (insomnio), pesadillas, sensación desorientado
- dolores de cabeza o migrañas
- hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel
- inquietud y necesidad de moverse constantemente
- problemas con la vista o visión borrosa
- sensación de mareo giratorio

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- dificultad para respirar, conciencia de los latidos del corazón o aumento de la frecuencia cardíaca
- sensación de llenura o hinchazón, dolores de estómago, estreñimiento o diarrea
- sudoración excesiva, reacciones cutáneas como picazón o erupción
- dificultades o dolor al orinar
- malestar en el pecho
- malestar general o sentirse irritable

Otros efectos secundarios notificados con medicamentos de la misma clase, como doxilamina:

Los efectos anticolinérgicos incluyen (bloqueo de la actividad de los órganos que reciben impulsos nerviosos a través de una sustancia llamada acetilcolina): sequedad de boca, nariz y garganta; dificultades o dolor al orinar; sensación de dar vueltas, mareo; problemas con la vista o visión borrosa; visión doble (diplopía); zumbido o zumbido en los oídos (tinitus); Inflamación del oído interno que se desarrolla en poco tiempo (laberintitis aguda); dificultad para dormir (insomnio); temblores (temblores) y nerviosismo; sentirse irritable; involuntario movimientos repetitivos de la cara (discinesia facial). Además, la sensación de opresión en el pecho, mucosidad espesa en el pecho (secreciones bronquiales); sonido agudo de silbido asociado a menudo con dificultad para respirar (sibilancias); congestión nasal; sudoración y sensación de escalofríos; menstruaciones tempranas; estado mental alterado tales como alucinaciones, delirios, confusión y pensamientos alterados (tóxicos psicosis); dolores de cabeza hormigueo, pinchazos o entumecimiento de la piel; o sentirse mareado ha sido reportado.

En raras ocasiones, niveles bajos de glóbulos blancos (agranulocitosis), disminución de sangre en el cuerpo debido a una mayor destrucción de las células sanguíneas (anemia hemolítica), disminución de la coagulación de las células sanguíneas (trombocitopenia), disminución del rojo, blanco y coagulación de las células en la sangre (pancitopenia) y aumento del apetito, a veces con aumento de peso.

En estudios clínicos se presentó:

- Somnolencia 14.3%

Post mercadeo se reportan las siguientes Reacciones adversas:

Trastornos cardíacos: disnea, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos oculares: visión borrosa, alteraciones visuales.

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar en el pecho, fatiga, irritabilidad, malestar

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, migrañas, parestesia, hiperactividad psicomotora.

Trastornos psiquiátricos: ansiedad, desorientación, insomnio, pesadillas. Trastornos renales y urinarios: disuria, retención urinaria

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea, erupción maculopapular.**

**Interacciones:**

Se dispone de datos limitados sobre interacciones farmacológicas para la doxilamina y otros antihistamínicos de primera generación. No se esperan interacciones medicamentosas metabólicas con la doxilamina.

Aparte de las interacciones medicamentosas metabólicas con la doxilamina, otras interacciones potenciales están relacionadas con su farmacología primaria por la ocupación de los receptores muscarínicos y de histamina (H1), que pueden aumentar potencialmente el efecto tanto de la doxilamina como del fármaco que interactúa, como se muestra a continuación:

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO):** Los IMAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos del succinato de doxilamina.
- **Antimuscarínicos:** Existe un mayor riesgo de efectos secundarios antimuscarínicos cuando se administra doxilamina con otros fármacos antimuscarínicos. (MAO).
- **Formas de dosificación sólidas de potasio:** Los efectos anticolinérgicos del succinato de doxilamina pueden ralentizar el tránsito gastrointestinal y aumentar la exposición local a concentraciones altas de potasio, aumentando los riesgos de lesiones ulcerativas / estenóticas.
- **Opioides:** Puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo / íleo paralítico, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- **Dronabinol, Nabilone :** Puede aumentar el riesgo de taquicardia, somnolencia, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- **Ezogabine:** Puede aumentar el riesgo de retención urinaria, depresión del SNC y deterioro psicomotor.
- **Metoclopramida:** Puede disminuir el efecto procinético gastrointestinal y aumentar el riesgo de depresión del SNC.
- **Pramlintide:** El efecto anticolinérgico de la doxilamina puede retrasar aún más el vaciamiento gástrico (tránsito gastrointestinal lento)
- **Cevimeline:** Puede disminuir la eficacia tanto de la doxilamina como de la cevimeline.
- **Pilocarpina:** Puede disminuir la eficacia tanto de la doxilamina como de la pilocarpina. Si se usa pilocarpina oftálmica, la doxilamina puede disminuir la eficacia de la pilocarpina oftálmica.
- **Loperamida:** Puede aumentar el riesgo de estreñimiento severo / íleo paralítico
- **Mirabegron:** Puede incrementar el riesgo de retención urinaria.
- **Zonisamida:** El uso con medicamentos que poseen un efecto anticolinérgico puede aumentar el riesgo de oligohidrosis, hipertermia e insolación (especialmente en niños).
- **Alcohol y depresores del SNC (barbitúricos, hipnóticos, analgésicos narcóticos, sedantes ansiolíticos y antipsicóticos; otros antihistamínicos de primera**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

generación; acrivastina, cetirizina o levocetirizina): El succinato de doxilamina puede aumentar el riesgo de efectos depresores del SNC

Los inhibidores de la MAO pueden prolongar e intensificar los efectos anticolinérgicos y depresores del SNC de los antihistamínicos. No se recomienda el uso simultáneo de alcohol y otros depresores del SNC (como sedantes hipnóticos y tranquilizantes) con Diclectin.

No se esperan interacciones medicamentosas significativas para la piridoxina en mujeres embarazadas a la dosis propuesta. Sin embargo, se informa que la piridoxina revierte el efecto terapéutico de la levodopa al acelerar el metabolismo periférico y en dosis altas (200 mg) para reducir la exposición de fenitoína y fenobarbital:

- Levodopa: La piridoxina mejora la descarboxilación periférica de levodopa reduciendo la eficacia de la levodopa. La administración concomitante de carbidopa con levodopa previene la reversión por piridoxina de los efectos de la levodopa. El clorhidrato de piridoxina no debe administrarse en dosis mayores de 5 mg al día a pacientes que reciben levodopa sola.
- Altretamine: Los datos de un ensayo aleatorizado que evaluó altretamina y cisplatino con y sin piridoxina en el tratamiento del cáncer de ovario encontraron que la administración de piridoxina afectó adversamente la duración de la respuesta de estos agentes. Estos resultados sugieren que la piridoxina no debe coadministrarse con altretamina.

#### **Poblaciones especiales:**

##### **Efecto del sexo y la edad en la farmacocinética:**

Se ha evaluado el efecto del género en la farmacocinética de la combinación (Diclectin, es decir, 10 mg-10 mg) [Koren 2013]. Se evaluó la exposición a la doxilamina y a todos los componentes de la piridoxina en 12 hombres y 12 mujeres. Se observó una alta variabilidad y una mayor exposición en mujeres en comparación con los hombres. Sin embargo, en un estudio anterior, se puede observar una exposición similar a la doxilamina en hombres y mujeres jóvenes después de la administración de succinato de doxilamina de 25 mg [Friedman1989]

En el mismo estudio, se evaluó el efecto de la edad sobre la farmacocinética de la doxilamina en 21 voluntarios jóvenes (20 a 43 años) y 22 ancianos (60 a 87 años) voluntarios. Las mujeres jóvenes y ancianas no difirieron significativamente en la concentración plasmática máxima de doxilamina; sin embargo, los hombres de edad avanzada tenían un aclaramiento de doxilamina reducido (174 frente a 240 ml / min,  $P < 0,02$ ; 2,5 frente a 3,2 ml / min / kg,  $P < 0,07$ ) y una vida media prolongada (15,5 frente a 10,2 horas,  $P < 0,05$ ) en comparación con jóvenes. El aclaramiento reducido de la doxilamina y la vida media prolongada en los hombres de edad avanzada, pero no en las mujeres de edad avanzada, es similar a los resultados de muchos otros fármacos transformados por oxidación [Friedman 1989]

##### **Efecto del embarazo sobre la farmacocinética:**

El efecto del embarazo sobre la farmacocinética de la combinación se ha evaluado en un estudio publicado [Matok 2013]. El estudio realizado en mujeres en su primer trimestre de

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embarazo (N = 50) y mujeres no embarazadas (N = 18), no mostró diferencias en el aclaramiento aparente de doxilamina y piridoxal 5'-fosfato entre los dos grupos.

La farmacocinética de la doxilamina y la piridoxina también se evaluó en mujeres embarazadas tratadas con Diclectin en un estudio de fase III [Estudio DIC-301]. Se recolectaron muestras de plasma antes de la dosificación matutina y después de la administración repetida. Se evaluó la exposición a doxilamina, piridoxina, piridoxal 5'-fosfato, piridoxal y vitamina B6 total. Las concentraciones plasmáticas medias fueron similares en los días de visita y en el mismo rango de concentración de exposición antes de la dosis observada en el estudio de dosis repetidas en mujeres no embarazadas [Estudio 70381].

El efecto de la gestación también se evaluó en especies preclínicas en las que primates gestantes recibieron diez (10) veces la dosis máxima diaria humana desde el día 22 hasta el 50 de gestación. La farmacocinética de la doxilamina no difirió significativamente durante el embarazo a pesar de los cambios importantes en el volumen de distribución, la unión a proteínas y la tasa de eliminación observados más adelante en el embarazo [Rowland 1989].

#### **Insuficiencia renal y hepática:**

No se ha informado de ningún efecto de insuficiencia renal o hepática sobre la absorción, distribución, metabolismo o excreción de doxilamina o piridoxina a los niveles de dosificación. Sin embargo, debido a que la doxilamina se metaboliza sustancialmente en el hígado y tanto el fármaco original como los metabolitos se excretan en la orina, los pacientes con enfermedad renal y / o hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir efectos adversos debido a la acumulación de fármacos y metabolitos. La terapia con Bonjesta debe administrarse con precaución en estos pacientes.

**Vía administración: oral**

**Dosificación y grupo etario:**

**Dosis Inicial:** La dosis inicial recomendada es de un (1) tableta a la hora de acostarse.

**Si los síntomas no se controlan adecuadamente el día 2 la dosis puede aumentarse a:**  
Una (1) tableta por la mañana y una (1) tableta a la hora de acostarse.

**La dosis máxima recomendada es:**

**Dos (2) tabletas al día, una por la mañana y otra al acostarse.**

**No se tiene información de seguridad y eficacia en niños menores de 18 años.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma Farmacológica: 8.1.3.0.N10**

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
A04AD	DOXILAMINA SUCCINATO + PIRIDOXINA	TABLETA DE LIBERACIÓN EXTENDIDA	20 mg + 20 mg

Asimismo una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para el estudio *in vivo* mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Quinta parte numeral 3.1.5.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia *in vivo* para el producto BONJESTA® XR (Doxilamina Succinato 20 mg + Piridoxina Clorhidrato 20 mg) tabletas de liberación extendida fabricado por Duchesnay Inc. 950, Michèle-Bohec boulevard Blainville, Québec Canadá, J7C 5E2 frente al producto de referencia DICLEGIS® (Doxilamina succinato 10 mg + Piridoxina Clorhidrato 10 mg) Tabletas de liberación retardada fabricado por DUCHESNAY INC.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20211129349.

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1 NAZIL® PIXEL CLORHIDRATO DE NAFAZOLINA 0.03% + HIPROMELOSA 0.2% SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Expediente : 20266994  
Radicado : 20231284562  
Fecha : 08/11/2023  
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA S.A. DE C.V.

Composición: Cada mililitro de solución contiene clorhidrato de nafazolina 0.30 mg (0.03%), hipromelosa 2.00 mg (0.20%)

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones:

Nazil Pixel® es una solución oftálmica utilizada como auxiliar en el alivio temporal del ardor, irritación, enrojecimiento y sequedad ocular causados por irritaciones menores.

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración para la obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20231284562

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231284562 se solicita evaluación de nueva concentración para la asociación de nafazolina clorhidrato 0.3 mg +

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hipromelosa 2 mg /mL (0.03% + 0.20%) solución oftálmica (Nazil® Pixel en la indicación “... auxiliar en el alivio temporal del ardor, irritación, enrojecimiento y sequedad ocular causados por irritaciones menores”.

La Sala encuentra que la nueva concentración de nafazolina clorhidrato propuesta se encuentra dentro del rango de las incluidas en Normas Farmacológicas, por lo tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada mililitro de solución contiene clorhidrato de nafazolina 0.30 mg (0.03%), hipromelosa 2.00 mg (0.20%)

**Forma farmacéutica:** Solución oftálmica

**Indicaciones:**

Nazil Pixel® es una solución oftálmica utilizada como auxiliar en el alivio temporal del ardor, irritación, enrojecimiento y sequedad ocular causados por irritaciones menores.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad conocida a la formulación, mujeres embarazadas, mujeres en lactancia o pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o riesgo de padecerlo.

**Precauciones y advertencias:**

Nazil Pixel® deberá usarse con precaución en pacientes que presenten hipertensión arterial, anormalidades cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes mellitus), hipertiroidismo, infecciones y heridas oculares.

Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, o ángulos oculares cerrados podrían experimentar aumento importante de la presión intraocular, y no deberían de usar este producto.

Los pacientes que usen el producto deben de suspenderlo y ser revisados si experimentan dolor ocular, cambios con la visión, hiperemia e irritación continua, o la condición motivo de uso del producto empeora o persiste por más de 48 horas. También, si experimentan manifestaciones de absorción sistémica del producto (cefalea, náusea, hipotermia) deberán suspender el producto.

El uso excesivo de este producto puede causar aumento del enrojecimiento ocular (hiperemia de rebote).

**Recomendaciones antes, durante y después del tratamiento**

Antes de aplicar, destape el producto con las manos limpias. Para evitar contaminación, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie. No se debe usar el producto si la solución cambia de color o se vuelve turbia. Posterior a la aplicación, cierre el producto con su tapa y guárdelo fuera del alcance de los niños y lejos del calor excesivo y la humedad.

**Población pediátrica**

**Mantener fuera del alcance de los niños. No usarse por menores de 18 años.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Se han reportado reacciones graves que han requerido hospitalización con la ingestión accidental en niños de productos que contengan nafazolina.**

#### **Población geriátrica**

**No existen estudios bien controladas en población geriátrica. Sin embargo, no se han identificado riesgos potenciales que puedan ocurrir en estos pacientes.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria**

**Nazil Pixel® puede producir midriasis transitoria, visión borrosa transitoria, u otros trastornos visuales que pueden afectar la habilidad para conducir vehículos o manejar maquinaria. Si hay presencia de midriasis o si la visión se vuelve borrosa después de la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión aclare antes de conducir vehículos o usar maquinaria.**

#### **Usuarios de lentes de contacto**

**Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como conservador, puede decolorar las lentes de contacto blandas. Estas deberán quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverán a ponerse hasta pasados 15 minutos después del uso de Nazil Pixel®.**

#### **Uso en deportistas**

**La nafazolina es una sustancia considerada estimulante. Aunque la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por sus siglas en inglés), no incluye en su lista de estimulantes prohibidos en competición a la nafazolina por vía de administración oftálmica, es importante que revise la regulación local e internacional vigente, antes de usar este producto.**

#### **Precauciones especiales por los excipientes de la formulación**

**Este producto contiene boratos. La exposición a los boratos en niños menores de dos años pudiera relacionarse a trastornos de la fertilidad en el futuro.**

**Este producto tiene cloruro de benzalconio como conservador. El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por los lentes de contacto blandos alterando su color. Además, puede causar irritación ocular, especialmente si se padece de ojo seco u otras enfermedades de la córnea**

#### **Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia**

**Este producto no debe ser administrado durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.**

**Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad**

**Ningún componente de la nafazolina presentado en los niveles iguales o menores de 0.1% han sido identificados como probables, posibles, o se han confirmado como carcinógenos por el IARC, por el programa Nacional de Toxicología, o por la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional.**

Las siguientes agencias no han enlistado a la hipromelosa como un ingrediente carcinogénico: IARC, ACGIH, NTP, OSHA

En estudios de teratogenicidad en ratas embarazadas un derivado de la hipromelosa no causó efectos en el parto, lactancia, crecimiento postnatal, y habilidad reproductiva de los descendientes.

No hay información sobre la nafazolina.

#### Reacciones adversas:

El uso de Nazil Pixel® pudiera relacionarse a las siguientes reacciones o eventos adversos: ardor ocular, hiperemia ocular, sensación de cuerpo extraño, prurito, ojo rojo, irritación ocular, lagrimeo, poco alivio de las molestias, visión borrosa, quemazón, queratitis punteada superficial, escozor, midriasis, aumento o disminución de la presión intraocular y liberación de gránulos de pigmento.

El uso crónico podría relacionarse a hiperemia de rebote, y ocasionalmente el uso de productos con nafazolina sobre la superficie ocular pudieran causar reacciones sistémicas como: cefalea, vértigo, hipertensión, hipotensión, irregularidades cardíacas, nerviosismo o excitabilidad, náuseas, mareo, debilidad, somnolencia y diaforesis.

#### Interacciones

Nazil Pixel® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Tópica Oftálmica

Dosificación y grupo etario:

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

Instilar una o dos gotas en el ojo a tratar hasta cuatro veces al día, según se requiera.

Población pediátrica

No utilizar en población pediátrica.

Condición de venta: La Sala considera que el producto de la referencia en la indicación solicitada no cumple con los requisitos establecidos en la Resolución 0886 de 2004, por la condición de salud puede confundirse con cuadros clínicos serios que requieren diagnóstico y tratamiento médico, tales como uveítis anterior, glaucoma, entre otros. Adicionalmente, el principio activo nafazolina clorhidrato produce taquifilaxia y fenómeno de rebote, por tanto, la Sala recomienda que su condición de venta sea Con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 11.3.13.0.N20 Se aceptan las siguientes asociaciones con vasoconstrictores.

La Sala solicita unificar las Normas Farmacológicas 11.3.13.0.N20 y 11.3.13.0.N30, quedando únicamente la Norma Farmacológica 11.3.13.0.N20, asimismo, adicionar:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
S01GA51	NAFAZOLINA CLORHIDRATO +HIPROMELOSA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	0.3 mg + 2 mg / mL (0,03% + 0,2%)

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
S01GA51	NAFAZOLINA CLORHIDRATO + HIPROMELOSA	SOLUCIÓN OFTÁLMICA	5 mg + 1 mg / mL (0,5% + 0,1%)

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

### 3.1.6.2 EPIBALIN ER 330 mg

Expediente : 20208600  
Radicado : 20211161223 / 20241053143  
Fecha : 05/03/2024  
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 330 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2023011701 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.1, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241053143

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023011701 del 3 de Noviembre de 2023 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.1, para el producto Epibalin ER 330 mg, principio activo pregabalina, en las indicaciones: *“Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de: • Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética. • Neuralgia postherpética. No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial”*.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva concentración para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo en adultos de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de fibromialgia o como terapia coadyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial o para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

**Contraindicaciones:**

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones especiales de uso:**

**Angioedema**

Se han notificado casos post-comercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con Pregabalina Cápsulas. Los síntomas específicos incluían hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Se han notificado casos de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirieron tratamiento de urgencia. Suspenda inmediatamente la administración de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con estos síntomas.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tenga precaución al prescribir Pregabalina tabletas de liberación prolongada a pacientes que hayan tenido un episodio previo de angioedema. Además, los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes después de la comercialización poco después del inicio del tratamiento con Pregabalina cápsulas. Las reacciones adversas incluyeron enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, erupción cutánea, disnea y sibilancias. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con estos síntomas.

#### Comportamiento suicida e ideación

Medicamentos antiepilépticos (FAE), incluyendo pregabalina, el principio activo de Pregabalina tabletas de liberación prolongada, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Vigile a los pacientes tratados con algún AED para cualquier indicación por la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo relativo ajustado 1.8; IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de comportamiento o ideas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los AED se observó ya una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con AED de diversos mecanismos de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Tabla 3. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado**

Indicación	Pacientes placebo con	Pacientes con fármacos con	Riesgo relativo:	Diferencia de riesgo: pacientes
	eventos por 1000 pacientes	eventos por 1000 pacientes	Incidencia de eventos en pacientes con fármacos/Incidencia en pacientes con placebo.	con fármacos adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las de indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Pregabalina tabletas de liberación prolongada debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. Muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED se asocian a su vez a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. En caso de que surjan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Informe a los pacientes, sus cuidadores y familiares que Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y recomiéndeles estar alerta ante la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos sobre autolesiones. Informe inmediatamente a los profesionales de la salud de los comportamientos preocupantes.

#### **Edema periférico**

El tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio sugestivos de deterioro de la función renal o hepática.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En ensayos clínicos controlados para indicaciones dolorosas, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada en la fase simple ciego fue del 5.3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones dolorosas, el 0.8% de los pacientes que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego.

Se observaron mayores frecuencias de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban Pregabalina cápsulas y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con pacientes que tomaban cualquiera de los dos fármacos solos. La mayoría de los pacientes que tomaban antidiabéticos tiazolidinedionados en la base de datos de seguridad global participaban en estudios sobre el dolor asociado a neuropatía diabética periférica. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% (2/60) de los pacientes que utilizaban sólo agentes antidiabéticos de tiazolidinediona, en el 8% (69/859) de los pacientes tratados sólo con Pregabalina cápsulas y en el 19% (23/120) de los pacientes que tomaban tanto Pregabalina cápsulas como agentes antidiabéticos de tiazolidinediona. Del mismo modo, se notificó un aumento de peso en el 0% (0/60) de los pacientes que tomaban sólo tiazolidinedionas; en el 4% (35/859) de los pacientes que tomaban sólo Pregabalina cápsulas; y en el 7.5% (9/120) de los pacientes que tomaban ambos fármacos.

Dado que los fármacos antidiabéticos de la clase de las tiazolidinedionas pueden causar aumento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o produciendo insuficiencia cardíaca, vigile a los pacientes por el desarrollo de edema cuando coadministre Pregabalina tabletas de liberación prolongada y estos agentes.

Debido a que existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estado cardíaco de clase III o IV de New York Heart Association (NYHA), vigile a estos pacientes por una posible exacerbación de los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cuando utilicen Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### Mareos y somnolencia

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada pueden afectar a su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de Pregabalina tabletas de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

En los ensayos controlados de Pregabalina tabletas de liberación prolongada para indicaciones analgésicas, el 24% de los pacientes experimentó mareos durante la fase simple ciego; somnolencia en el 15.8% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

En general, los mareos y la somnolencia comenzaron poco después del inicio del tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada y fueron más frecuentes a dosis más altas. Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la suspensión (2.4%, 1.2% cada una) durante la fase simple

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, los mareos persistieron hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

#### **Aumento de peso**

El tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar aumento de peso. En los ensayos controlados de Pregabalina tabletas de liberación prolongada para el dolor, el 4% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada experimentaron aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron eventos adversos de aumento de peso en el 3.7% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego.

En los ensayos clínicos controlados de Pregabalina cápsulas de hasta 14 semanas de duración, se observó un aumento de peso igual o superior al 7% sobre el peso basal en el 9% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con Pregabalina cápsulas (0.3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso.

En los estudios con Pregabalina cápsulas, el aumento de peso asociado se relacionó con la dosis de pregabalina y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el IMC basal, el sexo o la edad. El aumento de peso no se limitó a pacientes con edema.

Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial en estudios controlados a corto plazo con Pregabalina cápsulas, se desconocen los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado a Pregabalina.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas aumentaron una media de 1.6 kg (intervalo: -16 a 16 kg), frente a una media de 0.3 kg (intervalo: -10 a 9 kg) de aumento de peso en los pacientes tratados con placebo.

En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron Pregabalina cápsulas durante al menos 2 años, el aumento de peso medio fue de 5.2 kg.

Aunque no se han evaluado sistemáticamente los efectos del aumento de peso asociado a la pregabalina sobre el control glucémico, en ensayos clínicos controlados y abiertos a más largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con Pregabalina cápsulas no pareció asociarse a una pérdida del control glucémico (medido por la HbA1C).

#### **Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida del tratamiento**

Tras la interrupción brusca o rápida de Pregabalina tabletas de liberación prolongada, algunos pacientes notificaron síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. En pacientes con trastornos convulsivos que toman Pregabalina tabletas de liberación prolongada para el dolor puede producirse un aumento en la frecuencia de las convulsiones si se interrumpe rápidamente la administración de Pregabalina tabletas de liberación prolongada. Disminuya la dosis de Pregabalina tabletas gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de interrumpir el tratamiento

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



bruscamente. No se ha establecido la eficacia de Pregabalina tabletas como tratamiento complementario en pacientes adultos con crisis parciales.

#### Potencial tumorigénico

En estudios preclínicos estándar de carcinogenicidad in vivo de por vida de pregabalina, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de Pregabalina cápsulas no proporciona medios directos para evaluar su potencial para inducir tumores en seres humanos.

En estudios clínicos en diversas poblaciones de pacientes, que comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años de edad, se notificaron tumores nuevos o empeoramiento de tumores preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer la incidencia de fondo y la recurrencia en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

#### Efectos oftalmológicos

En estudios controlados para indicaciones analgésicas, el 4.8% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0.7% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada, en comparación con ningún paciente tratado con placebo, experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.

En más de 3.600 pacientes se realizaron pruebas oftalmológicas planificadas prospectivamente durante el desarrollo previo a la comercialización de pregabalina, incluidas pruebas de agudeza visual, pruebas formales de campo visual y examen fundoscópico con dilatación de pupilas. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 12% de los tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 2% de los tratados con placebo.

Aunque se desconoce el significado clínico de los hallazgos oftalmológicos, se debe informar a los pacientes que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si persisten las alteraciones visuales, considere una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son controlados rutinariamente por afecciones oculares.

#### Elevaciones de creatina quinasa

El tratamiento con Pregabalina cápsulas se asoció con elevaciones de la creatina cinasa. Los cambios medios en la creatina cinasa desde el valor basal hasta el valor máximo fueron de 60 U/L para los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y de 28 U/L para los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

poblaciones de pacientes, el 1.5% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y el 0.7% de los pacientes tratados con placebo presentaron un valor de creatina cinasa al menos 3 veces superior al límite más alto de la normalidad. Tres sujetos tratados con Pregabalina cápsulas tuvieron eventos notificados como rabiomiólisis en ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y Pregabalina cápsulas no se entiende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares van acompañados de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada si se diagnostica o sospecha miopatía o si se producen niveles de creatina cinasa marcadamente elevados.

#### Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada como con Pregabalina cápsulas se asoció a una disminución del recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor basal en el recuento de plaquetas de  $11 \times 10^3/\text{mm}^3$  (para la población con NPH) y  $14 \times 10^3/\text{mm}^3$  (para la población con FM) en comparación con  $1 \times 10^3/\text{mm}^3$  en los pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas experimentaron una disminución media máxima en el recuento de plaquetas de  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ , en comparación con  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos global de ensayos controlados, el 2% de los pacientes tratados con placebo y el 3% de los tratados con Pregabalina cápsulas experimentaron una disminución potencialmente significativa desde el punto de vista clínico del recuento de plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor basal y menos de  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Un único sujeto tratado con Pregabalina cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ . En ensayos controlados aleatorizados, la Pregabalina cápsulas o Pregabalina tabletas de liberación prolongada no se asociaron a un aumento de reacciones adversas relacionadas con hemorragias.

#### Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con Pregabalina cápsulas se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3-6 mseg en dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg/día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento del intervalo PR mayor o igual al 25% con respecto al valor basal, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Los análisis de subgrupos no identificaron un aumento del riesgo de prolongación del PR en pacientes con prolongación PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos prolongadores de PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

#### Pacientes diabéticos

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.**

#### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

**Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.**

#### **Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal**

**En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.**

#### **Depresión respiratoria**

**Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.**

#### **Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior**

**Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).**

#### **Uso concomitante con opioides**

**Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).**

#### **Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia**

**Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.**

**Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.**

### **Encefalopatía**

**Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.**

### **Intolerancia a la lactosa**

**Pregabalina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.**

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

#### **Embarazo**

##### **Resumen de riesgos**

No existen estudios adecuados y bien controlados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en mujeres embarazadas.

Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad para el desarrollo, incluyendo malformaciones esqueléticas, retraso en la osificación y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos a los que se administró pregabalina por vía oral durante la organogénesis, a dosis que produjeron exposiciones plasmáticas a pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg/día [ver Datos]. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y alteraciones funcionales del sistema nervioso y reproductor en las crías de ratas a las que se administró pregabalina durante la gestación y la lactancia.

La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en MRD. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de EE.UU. de defectos congénitos mayores es del 2-4% y de aborto espontáneo es del 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

#### **Datos**

##### **Datos de animales**

Cuando se administró pregabalina a ratas preñadas (500, 1250 o 2500 mg/kg) por vía oral durante todo el periodo de organogénesis, la incidencia de alteraciones específicas del cráneo atribuidas a una osificación anormalmente avanzada (fusión prematura de las suturas yugal y nasal) aumentó a dosis iguales o superiores a 1250 mg/kg, y la incidencia de variaciones esqueléticas y osificación retardada aumentó a todas las dosis. El peso

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

corporal del feto disminuyó con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio se asoció con una exposición plasmática (AUC) aproximadamente 18 veces superior a la exposición humana en el MRD de 660 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo embriofetal en ratas.

Cuando se administró pregabalina a conejas gestantes (250, 500 o 1250 mg/kg) por vía oral durante todo el periodo de organogénesis, se observó una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas, variaciones viscerales y retraso en la osificación con la dosis más alta. La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo en conejos (500 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática aproximadamente 17 veces superior a la exposición humana en el MRD.

En un estudio en el que se administraron dosis de pregabalina (50, 100, 250, 1250 o 2500 mg/kg) a ratas hembras durante la gestación y la lactancia, se observó una reducción del crecimiento de las crías con una dosis igual o superior a 100 mg/kg y una disminución de la supervivencia de las crías con una dosis igual o superior a 250 mg/kg. El efecto sobre la supervivencia de las crías fue pronunciado con dosis superiores o iguales a 1250 mg/kg, con una mortalidad del 100% en las camadas con dosis elevadas. Cuando se analizó la descendencia en la edad adulta, se observaron anomalías neuroconductuales (disminución de la respuesta auditiva al sobresalto) a dosis iguales o superiores a 250 mg/kg y trastornos reproductivos (disminución de la fertilidad y del tamaño de la camada) a dosis iguales o superiores a 1250 mg/kg. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y postnatal en ratas (50 mg/kg) produjo una exposición plasmática aproximadamente 2 veces superior a la exposición humana en el MRD.

En el estudio prenatal-postnatal en ratas, la pregabalina prolongó la gestación e indujo distocia a exposiciones mayores o iguales a 50 veces la exposición humana media (AUC<sub>(0-24)</sub> de 123 µg\*hr/mL) en el MRD.

## Lactancia

### Resumen de riesgos

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres en periodo de lactancia. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil media diaria estimada de pregabalina procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) fue de 0.31 mg/kg/día, lo que en base mg/kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna [ver Datos]. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina en la producción de leche ni los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado.

Sobre la base de estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición de pregabalina a través de la leche materna para el lactante amamantado. Los datos disponibles de estudios clínicos en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. Debido al riesgo potencial de tumorigenicidad, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

## Datos

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un estudio farmacocinético en diez mujeres lactantes, que tenían al menos 12 semanas de posparto, evaluó las concentraciones de pregabalina en plasma y leche materna. La Pregabalina cápsulas 150 mg cápsula oral se administró cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) para un total de 4 dosis. La pregabalina se detectó en la leche materna en concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil media diaria estimada de pregabalina procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) fue de 0.31 mg/kg/día, lo que en términos de mg/kg equivaldría aproximadamente al 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche. Los lactantes no recibieron leche materna obtenida durante el periodo de dosificación, por lo tanto, no se evaluaron los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado.

**Mujeres y hombres con potencial reproductivo**

**Infertilidad**

**Varones**

**Efectos sobre la espermatogénesis**

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de no inferioridad para evaluar el efecto de pregabalina sobre las características del espermatozoides, varones sanos recibieron pregabalina a una dosis diaria de hasta 600 mg (n=111) o placebo (n=109) durante 13 semanas (1 ciclo espermático completo) seguido de un periodo de lavado de 13 semanas (sin fármaco). Un total de 65 sujetos en el grupo de pregabalina (59%) y 62 sujetos en el grupo de placebo (57%) se incluyeron en la población por protocolo (PP). Estos sujetos tomaron el fármaco del estudio durante al menos 8 semanas, se recogió el semen en el momento adecuado y no se produjeron violaciones significativas del protocolo. Entre estos sujetos, aproximadamente el 9% del grupo de pregabalina (6/65) frente al 3% del grupo placebo (2/62) presentaron una reducción mayor o igual al 50% en las concentraciones medias de espermatozoides con respecto al valor basal en la semana 26 (el criterio de valoración principal). La diferencia entre pregabalina y placebo estaba dentro del margen de no inferioridad preespecificado del 20%. No se observaron efectos adversos de la pregabalina sobre la morfología, la motilidad y los niveles séricos de FSH o testosterona en comparación con el placebo. En los sujetos de la población PP con una reducción mayor o igual al 50% en la concentración de espermatozoides con respecto al valor basal, las concentraciones de espermatozoides ya no se redujeron en un 50% o más en ningún sujeto afectado después de 3 meses adicionales sin tomar el fármaco. En 1 sujeto, sin embargo, los análisis de semen posteriores demostraron reducciones respecto al valor basal superiores o iguales al 50% a los 9 y 12 meses sin tomar el fármaco. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

En el estudio de fertilidad animal con pregabalina en ratas macho, se observaron efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo.

**Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes pediátricos.

**Datos de toxicidad en animales jóvenes**

En estudios en los que se administró pregabalina (50 a 500 mg/kg) por vía oral a ratas jóvenes desde el inicio del período postnatal (día postnatal 7) hasta la madurez sexual, se

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

observaron anomalías neuroconductuales (déficit de aprendizaje y memoria, alteración de la actividad locomotora, disminución de la respuesta auditiva de sobresalto y de la habituación) y alteraciones reproductivas (retraso de la maduración sexual y disminución de la fertilidad en machos y hembras) a dosis iguales o superiores a 50 mg/kg. Los cambios neuroconductuales del sobresalto acústico persistieron a dosis iguales o superiores a 250 mg/kg y la actividad locomotora y el rendimiento en el laberinto acuático a dosis iguales o superiores a 500 mg/kg en animales sometidos a ensayo tras el cese de la dosis, por lo que se consideró que representaban efectos a largo plazo. La dosis de efecto bajo para neurotoxicidad del desarrollo y alteraciones reproductivas en ratas jóvenes (50 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática a la pregabalina (AUC) aproximadamente igual a la exposición humana a la dosis máxima recomendada de 660 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto.

#### Uso geriátrico

En estudios clínicos controlados de Pregabalina cápsulas en dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica, 246 pacientes tenían entre 65 y 74 años de edad, y 73 pacientes tenían 75 años o más.

En estudios clínicos controlados de Pregabalina cápsulas en dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética, 282 pacientes tenían entre 65 y 74 años de edad, y 379 pacientes tenían 75 años o más.

En el estudio de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética, 422 pacientes de 65 años o más recibieron pregabalina.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Se sabe que la pregabalina se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorizar la función renal.

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

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con pregabalina tabletas de liberación prolongada pueden afectar a su capacidad para realizar tareas como conducir o utilizar maquinaria. El uso concomitante de Pregabalina tabletas con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

#### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Angioedema [ver Advertencias y precauciones].
- Reacciones de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones].
- Pensamiento y comportamiento suicida ([ver Advertencias y Precauciones]
- Edema periférico [ver Advertencias y Precauciones]
- Mareos y somnolencia [ver Advertencias y Precauciones]

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Aumento de peso [ver Advertencias y Precauciones]
- Efectos Oftalmológicos [ver Advertencias y Precauciones]
- Elevaciones de la creatina cinasa [ver Advertencias y precauciones]
- Disminución del recuento plaquetario [ver Advertencias y precauciones]

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejan las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia postherpética y fibromialgia en los que un total de 1242 pacientes recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada. Ambos estudios tenían un diseño aleatorizado de retiro en el que a una fase de optimización de la dosis, simple ciego, de 6 semanas le siguió una fase doble ciego de 13 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio y que se produjeron en un porcentaje igual o superior al 0.3% de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes experimentaron eventos adversos durante la fase simple ciego, y los eventos adversos más frecuentes que se produjeron en un porcentaje mayor o igual al 4% de los pacientes fueron mareos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, edema periférico, náuseas, visión borrosa, sequedad de boca y aumento de peso.

#### Estudio controlado en neuralgia posherpética

##### Reacciones adversas que provocan la interrupción del tratamiento

En un ensayo clínico en pacientes con neuralgia postherpética, el 8.9% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada interrumpieron prematuramente el tratamiento durante la fase simple ciego debido a reacciones adversas. Los motivos más frecuentes de interrupción debido a reacciones adversas fueron mareos (2.1%), somnolencia (0.87%) y edema periférico (0.50%).

##### Reacciones adversas más frecuentes

En la Tabla 4 se indican todas las reacciones adversas, independientemente de su causalidad, que se produjeron en más o igual al 1% de los pacientes con neuralgia postherpética que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada, independientemente de la fase de estudio.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en cualquier fase del estudio de pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con neuralgia postherpética\*



Clase de órgano del sistema Término preferido	Fase simple ciego	Fase doble ciego	
	Pregabalina tabletas de liberación prolongada [N=801] n (%)	Pregabalina tabletas de liberación prolongada [N=208] n (%)	Placebo [N = 205] n (%)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Vértigo	31 (3.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	30 (3.7)	1 (0.5)	0
Diplopía	8 (1.0)	1 (0.5)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Boca seca	30 (3.7)	1 (0.5)	0
Náuseas	24 (3.0)	7 (3.4)	0
Estreñimiento	22 (2.7)	0	0
Diarrea	11 (1.4)	2 (1.0)	0
Vómitos	9 (1.1)	3 (1.4)	1 (0.5)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Edema periférico	39 (4.9)	8 (3.8)	1 (0.5)
Fatiga	31 (3.9)	3 (1.4)	2 (1.0)
Edema	3 (0.4)	3 (1.4)	0

<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12 (1.5)	3 (1.4)	0
Infección urinaria	11 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
Bronquitis	4 (0.5)	3 (1.4)	2 (1.0)
Infección viral de las vías respiratorias	3 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
Sinusitis	3 (0.4)	2 (1.0)	0
Gastroenteritis vírica	2 (0.2)	2 (1.0)	0
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de peso	20 (2.5)	8 (3.8)	2 (1.0)
Aumento de alanina aminotransferasa	2 (0.2)	3 (1.4)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (0.2)	2 (1.0)	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Artralgia	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
Hinchazón articular	0	4 (1.9)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	137 (17.1)	7 (3.4)	1 (0.5)
Somnolencia	91 (11.4)	1 (0.5)	0
Dolor de cabeza	31 (3.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
Trastorno del equilibrio	21 (2.6)	1 (0.5)	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Disfunción eréctil	2 (0.6)	1 (1.4)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	2 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Dermatitis por contacto	0	2 (1.0)	0

\* La tabla se limita a las reacciones adversas que se produjeron con mayor incidencia en pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada que en los pacientes tratados con placebo para la Fase DB del estudio.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con Pregabalina cápsulas y Pregabalina tabletas de liberación prolongada

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios controlados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en neuralgia postherpética, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y Pregabalina tabletas de liberación prolongada durante todos los estudios clínicos. Este listado no incluye las reacciones adversas ya enumeradas anteriormente. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano del sistema y se enumeran en orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones: las reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en 1 o más ocasiones en al menos 1/100 pacientes; las reacciones adversas infrecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; las reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Las reacciones adversas de mayor importancia clínica se describen en la sección Advertencias y Precauciones.

**Trastornos cardíacos - Poco frecuentes:** Palpitaciones, Tromboflebitis profunda, Insuficiencia cardíaca, Hipotensión, Hipotensión postural, Trastorno vascular retiniano, Síncope; **Raros:** Insuficiencia cardíaca, Taquicardia.

**Trastornos oculares - Poco frecuentes:** Edema periorbital

**Trastornos gastrointestinales - Frecuentes:** Aumento del apetito; **Infrecuentes:** Distensión abdominal, Dolor abdominal, Disfagia, Pancreatitis, Edema lingual.

**Trastornos generales - Frecuentes:** Fiebre; **Infrecuentes:** Dolor torácico, Edema facial; **Raros:** Dolor facial, Sequedad mucosa.

**Trastornos del sistema hemático y linfático - Frecuentes:** Equimosis; **Infrecuentes:** Anemia, Eosinofilia, Anemia hipocrómica, Leucocitosis, Leucopenia, Linfadenopatía, Trombocitopenia; **Raros:** Mielofibrosis, Policitemia, Protrombina disminuida, Púrpura, Trombocitemia.

**Infecciones e Infestaciones - Infrecuentes:** Otitis media, Neumonía.

**Investigaciones - Raros:** Glucosa en orina, Lipasa aumentada, Recuento de neutrófilos aumentado, Proteinuria.

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales - Raros:** Disminución de la Tolerancia a la Glucosa, Cristaluria de Urato. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Frecuentes:** Calambres en las piernas, Mialgia, Miastenia; **Poco frecuentes:** Rigidez articular; **Raros:** Coxidinia, Mioquimia.

**Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes:** Ansiedad, Despersonalización, Hipertonía, Hipoestesia, Disminución de la libido, Nistagmo, Parestesia, Sedación, Estupor, Fasciculaciones; **Poco frecuentes:** Coordinación anormal, Sueños anormales, Agitación, Amnesia, Apatía, Afasia, Parestesia circumoral, Trastorno cognitivo, Disartria, Disgeusia, Alucinaciones, Hostilidad, Hiperalgesia, Hiperestesia, Hipercinesia, Hipocinesia, Hipotonía, Aumento de la libido, Mioclonía, Neuralgia, Ciática, Alteración del ritmo de la fase del sueño; **Raros:** Adicción, Alteración del estado de conciencia, Bradicinesia, Síndrome cerebeloso, Rigidez de la rueda dentada, Coma, Delirio, Delirios, Depresión del

nivel de conciencia, Disautonomía, Discinesia, Distonía, Encefalopatía, Síndrome extrapiramidal, Hiperactividad psicomotora, Deterioro de la psicomotricidad.

Trastornos psiquiátricos - Poco frecuentes: Irritabilidad

Trastornos del sistema respiratorio - Poco frecuentes: Edema pulmonar

Trastornos cutáneos - Frecuentes: Prurito; Raro: Síndrome de Stevens-Johnson

Sentidos especiales - Frecuentes: Conjuntivitis, Tinnitus

Trastornos del sistema urogenital - Frecuentes: Anorgasmia, Impotencia, Frecuencia urinaria, Incontinencia urinaria; Poco frecuentes: Eyaculación anormal, Albuminuria, Disuria, Hematuria, Cálculo renal, Leucorrea, Nefritis, Oliguria, Retención urinaria.

### Sobredosis

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de la sobredosis aguda en humanos

La experiencia con la sobredosis de pregabalina es limitada. La sobredosis accidental más alta notificada de Pregabalina cápsulas durante el programa de desarrollo clínico fue de 8000 mg, y no hubo consecuencias clínicas notables.

### Tratamiento o manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pregabalina. Si está indicado, puede intentarse la eliminación del fármaco no absorbido mediante emesis o lavado gástrico; obsérvense las precauciones habituales para mantener las vías respiratorias. Están indicados los cuidados generales de soporte del paciente, incluyendo la monitorización de los signos vitales y la observación de su estado clínico. Póngase en contacto con un Centro de Control de Intoxicaciones Certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis con pregabalina.

Aunque no se ha realizado hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, puede estar indicada por el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa. Los procedimientos estándar de hemodiálisis producen un aclaramiento significativo de la pregabalina (aproximadamente el 50% en 4 horas).

### Interacciones:

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente sin cambios en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en orina como metabolitos) y no se une a proteínas plasmáticas, es improbable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es improbable que la pregabalina esté implicada en interacciones farmacocinéticas significativas con otros medicamentos.

No se han evaluado sistemáticamente las interacciones de Pregabalina tabletas de liberación prolongada con la coadministración de otros fármacos. La administración conjunta del fármaco procinético eritromicina con Pregabalina tabletas de liberación prolongada no produjo cambios clínicamente importantes en la farmacocinética de la Pregabalina tabletas.

Se han realizado estudios adicionales con Pregabalina cápsulas. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre Pregabalina cápsulas y carbamazepina, gabapentina,

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría una ausencia similar de interacciones farmacocinéticas con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### Farmacodinámica

Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas, con Pregabalina cápsulas y etanol, lorazepam u oxicodona, se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y motor grueso cuando la Pregabalina cápsulas se coadministró con estos fármacos. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración en los estudios de Pregabalina cápsulas.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

#### Instrucciones importantes de dosificación y administración

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada debe administrarse una vez al día después de la cena.

Las tabletas de pregabalina de liberación prolongada deben tragarse enteras y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Cuando deje de tomar pregabalina tabletas de liberación prolongada, disminuya la dosis gradualmente durante un mínimo de 1 semana. Indique a los pacientes que si olvidan tomar su dosis de Pregabalina después de la cena, deben tomar la dosis habitual antes de acostarse después de una merienda. Si no toma la dosis de Pregabalina antes de acostarse, deberá tomar su dosis habitual después de la comida de la mañana. Si olvida tomar la dosis de Pregabalina después de la comida de la mañana, deberá tomar la dosis establecida a la hora habitual de esa noche después de la cena.

#### Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

Se debe comenzar la dosificación con 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en el plazo de 1 semana en función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad. La dosis máxima recomendada de Pregabalina tabletas de liberación prolongada es de 330 mg una vez al día.

Aunque la Pregabalina en cápsulas fue estudiada con 600 mg/día, no hubo pruebas de que esta dosis produjera un beneficio adicional significativo y esta dosis fue peor tolerada. En consideración con las reacciones adversas dependientes de la dosis de Pregabalina en cápsulas, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 330 mg/día para Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### Neuralgia posherpética

Se debe comenzar la dosificación con 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en el plazo de 1 semana en función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes que no experimenten un alivio suficiente del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 330 mg una vez al día y que sean capaces de tolerar Pregabalina tabletas de liberación prolongada, pueden ser tratados con hasta 660 mg una vez al día. Teniendo en cuenta las reacciones adversas dependientes de la dosis y de la mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas, la dosis superior a 330 mg/día debe reservarse únicamente para aquellos pacientes con dolor continuo y que toleren 330 mg diarios. La dosis máxima recomendada de Pregabalina tabletas de liberación prolongada es de 660 mg una vez al día.

### Cambio de Pregabalina Cápsulas o Solución Oral a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada

Cuando cambie de Pregabalina Cápsulas a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada el día del cambio, indique a los pacientes que tomen su dosis matinal de Pregabalina Cápsulas según lo prescrito e inicie el tratamiento con Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada después de la cena.

**Tabla 1. Cambio de Pregabalina Cápsulas o Solución Oral a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada**

Pregabalina cápsulas Dosis diaria total	Pregabalina tabletas de liberación prolongada
(dosificado 2 ó 3 veces al día)	Dosis (dosificado una vez al día)
75 mg/diarios	82.5 mg/día
150 mg/diarios	165 mg/día
225 mg/diarios	247.5 mg/día <sup>a</sup>
300 mg/diarios	330 mg/día
450 mg/diarios	495 mg/día <sup>b</sup>
600 mg/diarios	660 mg/día <sup>c</sup>

a. 247.5 mg = 3 tabletas de 82.5 mg tomadas una vez al día.

b. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomadas una vez al día.

c. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomadas una vez al día.

### Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CLcr) inferior a 30 ml/min o que estén sometidos a hemodiálisis. Estos pacientes deben recibir Pregabalina en cápsulas.

Teniendo en cuenta las reacciones adversas dependientes de la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, se debe ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida. Realice el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en CLcr, como se indica en la Tabla 2. Para utilizar las tablas de dosificación, se necesita una estimación del CLcr del paciente en mL/min. El CLcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

$$CLCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ para pacientes mujeres})$$

A continuación, consulte la sección “Dosis y Administración” para determinar la dosis diaria total recomendada según la indicación, para un paciente con función renal normal (CLcr mayor o igual a 60 mL/min). A continuación, consulte la Tabla 2 para determinar la dosis renal ajustada correspondiente.

(Por ejemplo: Un paciente que inicia el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada para la neuralgia postherpética con función renal normal [CLcr mayor o igual a 60 mL/min], recibe una dosis única diaria de 165 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con insuficiencia renal con un CLcr de 50 mL/min recibiría una dosis única diaria de 82.5 mg).

Tabla 2. Ajuste de la dosis de pregabalina tabletas de liberación prolongada según la función renal

Aclaramiento de creatinina (CLcr) (mL/min)	Pregabalina tabletas de liberación prolongada total				Régimen de dosificación
	Dosis diaria (mg/día)				
Igual o superior a 60	165	330	495 <sup>a</sup>	660 <sup>b</sup>	Una vez al día
30-60	82.5	165	247.5 <sup>c</sup>	330	Una vez al día
Menos de 30/hemodiálisis	Dosis con pregabalina cápsulas				

- a. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomadas una vez al día.
- b. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomadas una vez al día.
- c. 247,5 mg = 3 tabletas de 82.5 mg tomadas una vez al día.

### Insuficiencia hepática

**No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.**

### Población pediátrica

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad).**

### Pacientes de edad avanzada

**Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina tabletas de liberación prolongada debido a la disminución de la función renal.**

### Forma de administración

**Pregabalina tabletas de liberación prolongada se puede tomar con o sin alimentos.**

**Pregabalina tabletas de liberación prolongada se administra únicamente por vía oral.**

**Condición de venta: con fórmula facultativa**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10**

Asimismo, una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayunas y postprandiales del producto EPIBALIN® ER 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 216, India., frente al producto de referencia Lyrica® CR 330 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por Parke- Davis, Division of Pfizer Inc, con domicilio en NY, NYJ0017, Estados Unidos de América.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

**3.1.6.3 EPIBALIN ER 165 mg**

Expediente : 20208654  
Radicado : 20211161625 / 20241060080  
Fecha : 12/03/2024  
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Auto No. 2023011702 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.2, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto, allegado mediante radicado No. 20241060080

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2023011702 del 3 de Noviembre de 2023 emitido mediante Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.2, para el producto Epibalin ER 165 mg, principio activo pregabalina, en las indicaciones: *“Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo de:* • *Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética.* • *Neuralgia postherpética. No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de la fibromialgia o como terapia complementaria para pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial”.*

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva concentración para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Composición:** Cada tableta de liberación prolongada contiene 165 mg de pregabalina

**Forma farmacéutica:** Tableta de liberación prolongada

**Indicaciones:**

Pregabalina de liberación prolongada está indicado para el manejo en adultos de:

- Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética
- Neuralgia postherpética

No se ha establecido la eficacia de Pregabalina Tabletas de Liberación Prolongada para el tratamiento de fibromialgia o como terapia coadyuvante en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial o para el manejo del trastorno de la ansiedad generalizada (TAG).

**Contraindicaciones:**

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la pregabalina o cualquiera de sus componentes.

Se han producido reacciones de angioedema e hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con pregabalina.

**Precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones especiales de uso:**

**Angioedema**

Se han notificado casos post-comercialización de angioedema en pacientes durante el tratamiento inicial y crónico con Pregabalina Cápsulas. Los síntomas específicos incluían hinchazón de la cara, boca (lengua, labios y encías) y cuello (garganta y laringe). Se han notificado casos de angioedema potencialmente mortal con compromiso respiratorio que requirieron tratamiento de urgencia. Suspenda inmediatamente la administración de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con estos síntomas.

Tenga precaución al prescribir Pregabalina tabletas de liberación prolongada a pacientes que hayan tenido un episodio previo de angioedema. Además, los pacientes que toman otros medicamentos asociados con el angioedema (por ejemplo, inhibidores de la enzima

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



convertidora de angiotensina [IECA]) pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes después de la comercialización poco después del inicio del tratamiento con Pregabalina cápsulas. Las reacciones adversas incluyeron enrojecimiento de la piel, ampollas, urticaria, erupción cutánea, disnea y sibilancias. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con estos síntomas.

#### Comportamiento suicida e ideación

Medicamentos antiepilépticos (FAE), incluyendo pregabalina, el principio activo de Pregabalina tabletas de liberación prolongada, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos por cualquier indicación. Vigile a los pacientes tratados con algún AED para cualquier indicación por la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 AED diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los AED tenían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo relativo ajustado 1.8; IC 95%:1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideas suicidas entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0.43%, en comparación con el 0.24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de comportamiento o ideas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los AED se observó ya una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con AED de diversos mecanismos de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

#### Tabla 3. Riesgo por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicación	Pacientes placebo con	Pacientes con fármacos con	Riesgo relativo:	Diferencia de riesgo: pacientes
	eventos por 1000 pacientes	eventos por 1000 pacientes	Incidencia de eventos en pacientes con fármacos/Incidencia en pacientes con placebo.	con fármacos adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las de indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir Pregabalina tabletas de liberación prolongada debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. Muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED se asocian a su vez a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. En caso de que surjan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el prescriptor debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Informe a los pacientes, sus cuidadores y familiares que Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y recomiéndeles estar alerta ante la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamientos suicidas, o pensamientos sobre autolesiones. Informe inmediatamente a los profesionales de la salud de los comportamientos preocupantes.

#### Edema periférico

El tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar edema periférico. En ensayos a corto plazo de pacientes sin enfermedad cardíaca o vascular periférica clínicamente significativa, no hubo asociación aparente entre edema periférico y complicaciones cardiovasculares como hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva. El edema periférico no se asoció con cambios de laboratorio sugestivos de deterioro de la función renal o hepática.

En ensayos clínicos controlados para indicaciones dolorosas, la incidencia de edema periférico en pacientes que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada en la

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fase simple ciego fue del 5.3% de los pacientes. En ensayos clínicos controlados para indicaciones dolorosas, el 0.8% de los pacientes que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada se retiraron debido a edema periférico durante la fase simple ciego.

Se observaron mayores frecuencias de aumento de peso y edema periférico en pacientes que tomaban Pregabalina cápsulas y un agente antidiabético tiazolidinediona en comparación con pacientes que tomaban cualquiera de los dos fármacos solos. La mayoría de los pacientes que tomaban antidiabéticos tiazolidinedionados en la base de datos de seguridad global participaban en estudios sobre el dolor asociado a neuropatía diabética periférica. En esta población, se notificó edema periférico en el 3% (2/60) de los pacientes que utilizaban sólo agentes antidiabéticos de tiazolidinediona, en el 8% (69/859) de los pacientes tratados sólo con Pregabalina cápsulas y en el 19% (23/120) de los pacientes que tomaban tanto Pregabalina cápsulas como agentes antidiabéticos de tiazolidinediona. Del mismo modo, se notificó un aumento de peso en el 0% (0/60) de los pacientes que tomaban sólo tiazolidinedionas; en el 4% (35/859) de los pacientes que tomaban sólo Pregabalina cápsulas; y en el 7.5% (9/120) de los pacientes que tomaban ambos fármacos.

Dado que los fármacos antidiabéticos de la clase de las tiazolidinedionas pueden causar aumento de peso y/o retención de líquidos, posiblemente exacerbando o produciendo insuficiencia cardíaca, vigile a los pacientes por el desarrollo de edema cuando coadministre Pregabalina tabletas de liberación prolongada y estos agentes.

Debido a que existen datos limitados sobre pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en estado cardíaco de clase III o IV de New York Heart Association (NYHA), vigile a estos pacientes por una posible exacerbación de los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cuando utilicen Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### **Mareos y somnolencia**

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada pueden afectar a su capacidad para realizar tareas como conducir o manejar maquinaria. El uso concomitante de Pregabalina tabletas de liberación prolongada con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

En los ensayos controlados de Pregabalina tabletas de liberación prolongada para indicaciones analgésicas, el 24% de los pacientes experimentó mareos durante la fase simple ciego; somnolencia en el 15.8% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

En general, los mareos y la somnolencia comenzaron poco después del inicio del tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada y fueron más frecuentes a dosis más altas. Los mareos y la somnolencia fueron las reacciones adversas que más frecuentemente condujeron a la suspensión (2.4%, 1.2% cada una) durante la fase simple ciego de los estudios controlados. En los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas que notificaron estas reacciones adversas en estudios controlados a corto plazo, los mareos

persistieron hasta la última dosis en el 30% y la somnolencia persistió hasta la última dosis en el 42% de los pacientes.

#### **Aumento de peso**

El tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar aumento de peso. En los ensayos controlados de Pregabalina tabletas de liberación prolongada para el dolor, el 4% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada experimentaron aumento de peso durante la fase simple ciego. Se observaron eventos adversos de aumento de peso en el 3.7% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada y en el 1% de los pacientes tratados con placebo durante la fase doble ciego.

En los ensayos clínicos controlados de Pregabalina cápsulas de hasta 14 semanas de duración, se observó un aumento de peso igual o superior al 7% sobre el peso basal en el 9% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Pocos pacientes tratados con Pregabalina cápsulas (0.3%) se retiraron de los ensayos controlados debido al aumento de peso.

En los estudios con Pregabalina cápsulas, el aumento de peso asociado se relacionó con la dosis de pregabalina y la duración de la exposición, pero no pareció estar asociado con el IMC basal, el sexo o la edad. El aumento de peso no se limitó a pacientes con edema.

Aunque el aumento de peso no se asoció con cambios clínicamente importantes en la presión arterial en estudios controlados a corto plazo con Pregabalina cápsulas, se desconocen los efectos cardiovasculares a largo plazo del aumento de peso asociado a Pregabalina.

Entre los pacientes diabéticos, los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas aumentaron una media de 1.6 kg (intervalo: -16 a 16 kg), frente a una media de 0.3 kg (intervalo: -10 a 9 kg) de aumento de peso en los pacientes tratados con placebo.

En una cohorte de 333 pacientes diabéticos que recibieron Pregabalina cápsulas durante al menos 2 años, el aumento de peso medio fue de 5.2 kg.

Aunque no se han evaluado sistemáticamente los efectos del aumento de peso asociado a la pregabalina sobre el control glucémico, en ensayos clínicos controlados y abiertos a más largo plazo con pacientes diabéticos, el tratamiento con Pregabalina cápsulas no pareció asociarse a una pérdida del control glucémico (medido por la HbA1C).

#### **Riesgos asociados con la interrupción abrupta o rápida del tratamiento**

Tras la interrupción brusca o rápida de Pregabalina tabletas de liberación prolongada, algunos pacientes notificaron síntomas como insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad y diarrea. En pacientes con trastornos convulsivos que toman Pregabalina tabletas de liberación prolongada para el dolor puede producirse un aumento en la frecuencia de las convulsiones si se interrumpe rápidamente la administración de Pregabalina tabletas de liberación prolongada. Disminuya la dosis de Pregabalina tabletas gradualmente durante un mínimo de 1 semana en lugar de interrumpir el tratamiento bruscamente. No se ha establecido la eficacia de Pregabalina tabletas como tratamiento complementario en pacientes adultos con crisis parciales.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Potencial tumorigénico**

En estudios preclínicos estándar de carcinogenicidad in vivo de por vida de pregabalina, se identificó una incidencia inesperadamente alta de hemangiosarcoma en 2 cepas diferentes de ratones. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. La experiencia clínica durante el desarrollo previo a la comercialización de Pregabalina cápsulas no proporciona medios directos para evaluar su potencial para inducir tumores en seres humanos.

En estudios clínicos en diversas poblaciones de pacientes, que comprendieron 6396 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años de edad, se notificaron tumores nuevos o empeoramiento de tumores preexistentes en 57 pacientes. Sin conocer la incidencia de fondo y la recurrencia en poblaciones similares no tratadas con pregabalina, es imposible saber si la incidencia observada en estas cohortes se ve o no afectada por el tratamiento.

### **Efectos oftalmológicos**

En estudios controlados para indicaciones analgésicas, el 4.8% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en la fase simple ciego notificaron visión borrosa, que se resolvió en la mayoría de los casos con la administración continuada. Menos del 1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada debido a eventos relacionados con la visión (principalmente visión borrosa). Además, el 0.7% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada, en comparación con ningún paciente tratado con placebo, experimentaron visión borrosa en la fase doble ciego.

En más de 3.600 pacientes se realizaron pruebas oftalmológicas planificadas prospectivamente durante el desarrollo previo a la comercialización de pregabalina, incluidas pruebas de agudeza visual, pruebas formales de campo visual y examen fundoscópico con dilatación de pupilas. En estos pacientes, la agudeza visual se redujo en el 7% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 5% de los pacientes tratados con placebo. Se detectaron cambios en el campo visual en el 13% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 12% de los tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 2% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y en el 2% de los tratados con placebo.

Aunque se desconoce el significado clínico de los hallazgos oftalmológicos, se debe informar a los pacientes que notifiquen a su médico si se producen cambios en la visión. Si persisten las alteraciones visuales, considere una evaluación adicional. Considere una evaluación más frecuente para los pacientes que ya son controlados rutinariamente por afecciones oculares.

### **Elevaciones de creatina quinasa**

El tratamiento con Pregabalina cápsulas se asoció con elevaciones de la creatina cinasa. Los cambios medios en la creatina cinasa desde el valor basal hasta el valor máximo fueron de 60 U/L para los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y de 28 U/L para los pacientes tratados con placebo. En todos los ensayos controlados en múltiples poblaciones de pacientes, el 1.5% de los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y el 0.7% de los pacientes tratados con placebo presentaron un valor de creatina cinasa al menos 3 veces superior al límite más alto de la normalidad. Tres sujetos tratados con

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pregabalina cápsulas tuvieron eventos notificados como rabdomiólisis en ensayos clínicos previos a la comercialización.

La relación entre estos eventos de miopatía y Pregabalina cápsulas no se entiende completamente porque los casos tenían factores documentados que pueden haber causado o contribuido a estos eventos. Indique a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad inexplicables, especialmente si estos síntomas musculares van acompañados de malestar o fiebre. Se debe interrumpir el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada si se diagnostica o sospecha miopatía o si se producen niveles de creatina cinasa marcadamente elevados.

#### Disminución del recuento de plaquetas

Tanto el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada como con Pregabalina cápsulas se asoció a una disminución del recuento de plaquetas. En la fase doble ciego de los estudios controlados para la indicación del dolor, los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada experimentaron un cambio medio con respecto al valor basal en el recuento de plaquetas de  $11 \times 10^3/\text{mm}^3$  (para la población con NPH) y  $14 \times 10^3/\text{mm}^3$  (para la población con FM) en comparación con  $1 \times 10^3/\text{mm}^3$  en los pacientes tratados con placebo (para ambas poblaciones). Los pacientes tratados con Pregabalina cápsulas experimentaron una disminución media máxima en el recuento de plaquetas de  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ , en comparación con  $11 \times 10^3/\mu\text{L}$  en los pacientes tratados con placebo. En la base de datos global de ensayos controlados, el 2% de los pacientes tratados con placebo y el 3% de los tratados con Pregabalina cápsulas experimentaron una disminución potencialmente significativa desde el punto de vista clínico del recuento de plaquetas, definida como un 20% por debajo del valor basal y menos de  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Un único sujeto tratado con Pregabalina cápsulas desarrolló trombocitopenia grave con un recuento de plaquetas inferior a  $20 \times 10^3/\mu\text{L}$ . En ensayos controlados aleatorizados, la Pregabalina cápsulas o Pregabalina tabletas de liberación prolongada no se asociaron a un aumento de reacciones adversas relacionadas con hemorragias.

#### Prolongación del intervalo PR

El tratamiento con Pregabalina cápsulas se asoció con una prolongación del intervalo PR. En los análisis de los datos de ECG de los ensayos clínicos, el aumento medio del intervalo PR fue de 3-6 mseg en dosis de pregabalina mayores o iguales a 300 mg/día. Esta diferencia de cambio medio no se asoció con un mayor riesgo de aumento del intervalo PR mayor o igual al 25% con respecto al valor basal, un mayor porcentaje de sujetos con PR en tratamiento mayor de 200 mseg, o un mayor riesgo de reacciones adversas de bloqueo AV de segundo o tercer grado.

Los análisis de subgrupos no identificaron un aumento del riesgo de prolongación del PR en pacientes con prolongación PR basal o en pacientes que tomaban otros medicamentos prolongadores de PR. Sin embargo, estos análisis no pueden considerarse definitivos debido al número limitado de pacientes en estas categorías.

#### Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

#### Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (p.ej., agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

#### Depresión respiratoria

Se han notificado casos de depresión respiratoria grave en relación con el uso de pregabalina. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. En estos pacientes pueden ser necesarios ajustes de dosis.

#### Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo poscomercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (p. ej., obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

#### Uso concomitante con opioides

Se recomienda precaución cuando se prescriba pregabalina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de usuarios de opioides, aquellos pacientes que tomaron pregabalina de forma concomitante con un opioide tuvieron un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides en monoterapia (adjusted odds ratio [aOR], 1,68 [IC del 95% entre 1,19 y 2,36]). Este incremento del riesgo se observó con dosis bajas de pregabalina ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) y generó una tendencia a un riesgo mayor con dosis altas de pregabalina ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 –5,06]).

#### Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Pregabalina puede causar drogodependencia, que puede aparecer a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de pregabalina, y pregabalina se debe utilizar con precaución en dichos

**pacientes. Antes de prescribir pregabalina, se debe evaluar detenidamente el riesgo de uso incorrecto, abuso o dependencia del paciente.**

**Los pacientes tratados con pregabalina deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de pregabalina como, por ejemplo, el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.**

#### **Encefalopatía**

**Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.**

#### **Intolerancia a la lactosa**

**Pregabalina contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.**

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

##### **Embarazo**

##### **Resumen de riesgos**

**No existen estudios adecuados y bien controlados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en mujeres embarazadas.**

**Sin embargo, en estudios de reproducción animal, se observó un aumento de la incidencia de anomalías estructurales fetales y otras manifestaciones de toxicidad para el desarrollo, incluyendo malformaciones esqueléticas, retraso en la osificación y disminución del peso corporal fetal en la descendencia de ratas y conejos a los que se administró pregabalina por vía oral durante la organogénesis, a dosis que produjeron exposiciones plasmáticas a pregabalina (AUC) mayores o iguales a 18 veces la exposición humana a la dosis máxima recomendada (DMR) de 660 mg/día [ver Datos]. En un estudio de desarrollo animal, se observó letalidad, retraso del crecimiento y alteraciones funcionales del sistema nervioso y reproductor en las crías de ratas a las que se administró pregabalina durante la gestación y la lactancia.**

**La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo fue aproximadamente el doble de la exposición humana en MRD. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de EE.UU. de defectos congénitos mayores es del 2-4% y de aborto espontáneo es del 15-20% de los embarazos clínicamente reconocidos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.**

##### **Datos**

##### **Datos de animales**

**Cuando se administró pregabalina a ratas preñadas (500, 1250 o 2500 mg/kg) por vía oral durante todo el periodo de organogénesis, la incidencia de alteraciones específicas del cráneo atribuidas a una osificación anormalmente avanzada (fusión prematura de las suturas yugal y nasal) aumentó a dosis iguales o superiores a 1250 mg/kg, y la incidencia de variaciones esqueléticas y osificación retardada aumentó a todas las dosis. El peso corporal del feto disminuyó con la dosis más alta. La dosis baja en este estudio se asoció con una exposición plasmática (AUC) aproximadamente 18 veces superior a la exposición**

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



humana en el MRD de 660 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo embrionario en ratas.

Cuando se administró pregabalina a conejas gestantes (250, 500 o 1250 mg/kg) por vía oral durante todo el periodo de organogénesis, se observó una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la incidencia de malformaciones esqueléticas, variaciones viscerales y retraso en la osificación con la dosis más alta. La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo en conejos (500 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática aproximadamente 17 veces superior a la exposición humana en el MRD.

En un estudio en el que se administraron dosis de pregabalina (50, 100, 250, 1250 o 2500 mg/kg) a ratas hembras durante la gestación y la lactancia, se observó una reducción del crecimiento de las crías con una dosis igual o superior a 100 mg/kg y una disminución de la supervivencia de las crías con una dosis igual o superior a 250 mg/kg. El efecto sobre la supervivencia de las crías fue pronunciado con dosis superiores o iguales a 1250 mg/kg, con una mortalidad del 100% en las camadas con dosis elevadas. Cuando se analizó la descendencia en la edad adulta, se observaron anomalías neuroconductuales (disminución de la respuesta auditiva al sobresalto) a dosis iguales o superiores a 250 mg/kg y trastornos reproductivos (disminución de la fertilidad y del tamaño de la camada) a dosis iguales o superiores a 1250 mg/kg. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y postnatal en ratas (50 mg/kg) produjo una exposición plasmática aproximadamente 2 veces superior a la exposición humana en el MRD.

En el estudio prenatal-postnatal en ratas, la pregabalina prolongó la gestación e indujo distocia a exposiciones mayores o iguales a 50 veces la exposición humana media ( $AUC_{(0-24)}$  de 123  $\mu\text{g}^*\text{hr/mL}$ ) en el MRD.

## Lactancia

### Resumen de riesgos

Se han detectado pequeñas cantidades de pregabalina en la leche de mujeres en periodo de lactancia. Un estudio farmacocinético en mujeres lactantes detectó pregabalina en la leche materna en concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil media diaria estimada de pregabalina procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) fue de 0.31 mg/kg/día, lo que en base mg/kg sería aproximadamente el 7% de la dosis materna [ver Datos]. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina en la producción de leche ni los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado.

Sobre la base de estudios en animales, existe un riesgo potencial de tumorigenicidad con la exposición de pregabalina a través de la leche materna para el lactante amamantado. Los datos disponibles de estudios clínicos en pacientes mayores de 12 años no proporcionan una conclusión clara sobre el riesgo potencial de tumorigenicidad con pregabalina. Debido al riesgo potencial de tumorigenicidad, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

### Datos

Un estudio farmacocinético en diez mujeres lactantes, que tenían al menos 12 semanas de posparto, evaluó las concentraciones de pregabalina en plasma y leche materna. La

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pregabalina cápsulas 150 mg cápsula oral se administró cada 12 horas (dosis diaria de 300 mg) para un total de 4 dosis. La pregabalina se detectó en la leche materna en concentraciones medias en estado estacionario de aproximadamente el 76% de las del plasma materno. La dosis infantil media diaria estimada de pregabalina procedente de la leche materna (suponiendo un consumo medio de leche de 150 ml/kg/día) fue de 0.31 mg/kg/día, lo que en términos de mg/kg equivaldría aproximadamente al 7% de la dosis materna. El estudio no evaluó los efectos de la pregabalina sobre la producción de leche. Los lactantes no recibieron leche materna obtenida durante el periodo de dosificación, por lo tanto, no se evaluaron los efectos de la pregabalina en el lactante amamantado.

## Mujeres y hombres con potencial reproductivo

### Infertilidad

#### Varones

##### Efectos sobre la espermatogénesis

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de no inferioridad para evaluar el efecto de pregabalina sobre las características del espermatozoides, varones sanos recibieron pregabalina a una dosis diaria de hasta 600 mg (n=111) o placebo (n=109) durante 13 semanas (1 ciclo espermático completo) seguido de un periodo de lavado de 13 semanas (sin fármaco). Un total de 65 sujetos en el grupo de pregabalina (59%) y 62 sujetos en el grupo de placebo (57%) se incluyeron en la población por protocolo (PP). Estos sujetos tomaron el fármaco del estudio durante al menos 8 semanas, se recogió el semen en el momento adecuado y no se produjeron violaciones significativas del protocolo. Entre estos sujetos, aproximadamente el 9% del grupo de pregabalina (6/65) frente al 3% del grupo placebo (2/62) presentaron una reducción mayor o igual al 50% en las concentraciones medias de espermatozoides con respecto al valor basal en la semana 26 (el criterio de valoración principal). La diferencia entre pregabalina y placebo estaba dentro del margen de no inferioridad preespecificado del 20%. No se observaron efectos adversos de la pregabalina sobre la morfología, la motilidad y los niveles séricos de FSH o testosterona en comparación con el placebo. En los sujetos de la población PP con una reducción mayor o igual al 50% en la concentración de espermatozoides con respecto al valor basal, las concentraciones de espermatozoides ya no se redujeron en un 50% o más en ningún sujeto afectado después de 3 meses adicionales sin tomar el fármaco. En 1 sujeto, sin embargo, los análisis de semen posteriores demostraron reducciones respecto al valor basal superiores o iguales al 50% a los 9 y 12 meses sin tomar el fármaco. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos.

En el estudio de fertilidad animal con pregabalina en ratas macho, se observaron efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo.

### Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes pediátricos.

### Datos de toxicidad en animales jóvenes

En estudios en los que se administró pregabalina (50 a 500 mg/kg) por vía oral a ratas jóvenes desde el inicio del período postnatal (día postnatal 7) hasta la madurez sexual, se observaron anomalías neuroconductuales (déficit de aprendizaje y memoria, alteración de

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la actividad locomotora, disminución de la respuesta auditiva de sobresalto y de la habituación) y alteraciones reproductivas (retraso de la maduración sexual y disminución de la fertilidad en machos y hembras) a dosis iguales o superiores a 50 mg/kg. Los cambios neuroconductuales del sobresalto acústico persistieron a dosis iguales o superiores a 250 mg/kg y la actividad locomotora y el rendimiento en el laberinto acuático a dosis iguales o superiores a 500 mg/kg en animales sometidos a ensayo tras el cese de la dosis, por lo que se consideró que representaban efectos a largo plazo. La dosis de efecto bajo para neurotoxicidad del desarrollo y alteraciones reproductivas en ratas jóvenes (50 mg/kg) se asoció con una exposición plasmática a la pregabalina (AUC) aproximadamente igual a la exposición humana a la dosis máxima recomendada de 660 mg/día. No se estableció una dosis sin efecto.

### Uso geriátrico

En estudios clínicos controlados de Pregabalina cápsulas en dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica, 246 pacientes tenían entre 65 y 74 años de edad, y 73 pacientes tenían 75 años o más.

En estudios clínicos controlados de Pregabalina cápsulas en dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética, 282 pacientes tenían entre 65 y 74 años de edad, y 379 pacientes tenían 75 años o más.

En el estudio de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética, 422 pacientes de 65 años o más recibieron pregabalina.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Se sabe que la pregabalina se excreta sustancialmente por el riñón, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con deterioro de la función renal. Dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a tener una función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil monitorizar la función renal.

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

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada puede causar mareos y somnolencia. Informe a los pacientes que los mareos y la somnolencia relacionados con pregabalina tabletas de liberación prolongada pueden afectar a su capacidad para realizar tareas como conducir o utilizar maquinaria. El uso concomitante de Pregabalina tabletas con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) puede exacerbar estos efectos.

### Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras secciones del etiquetado:

- Angioedema [ver Advertencias y precauciones].
- Reacciones de hipersensibilidad [ver Advertencias y precauciones].
- Pensamiento y comportamiento suicida ([ver Advertencias y Precauciones]
- Edema periférico [ver Advertencias y Precauciones]
- Mareos y somnolencia [ver Advertencias y Precauciones]
- Aumento de peso [ver Advertencias y Precauciones]

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Efectos Oftalmológicos [ver Advertencias y Precauciones]
- Elevaciones de la creatina cinasa [ver Advertencias y precauciones]
- Disminución del recuento plaquetario [ver Advertencias y precauciones]

#### Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejan las tasas observadas en la práctica.

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes con neuralgia postherpética y fibromialgia en los que un total de 1242 pacientes recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada. Ambos estudios tenían un diseño aleatorizado de retiro en el que a una fase de optimización de la dosis, simple ciego, de 6 semanas le siguió una fase doble ciego de 13 semanas.

Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la interrupción de la fase simple ciego del estudio y que se produjeron en un porcentaje igual o superior al 0.3% de los pacientes fueron mareos, somnolencia, edema periférico, fatiga, visión borrosa y aumento de peso. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes experimentaron eventos adversos durante la fase simple ciego, y los eventos adversos más frecuentes que se produjeron en un porcentaje mayor o igual al 4% de los pacientes fueron mareos, somnolencia, dolor de cabeza, fatiga, edema periférico, náuseas, visión borrosa, sequedad de boca y aumento de peso.

#### Estudio controlado en neuralgia posherpética

##### Reacciones adversas que provocan la interrupción del tratamiento

En un ensayo clínico en pacientes con neuralgia postherpética, el 8.9% de los pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada interrumpieron prematuramente el tratamiento durante la fase simple ciego debido a reacciones adversas. Los motivos más frecuentes de interrupción debido a reacciones adversas fueron mareos (2.1%), somnolencia (0.87%) y edema periférico (0.50%).

##### Reacciones adversas más frecuentes

En la Tabla 4 se indican todas las reacciones adversas, independientemente de su causalidad, que se produjeron en más o igual al 1% de los pacientes con neuralgia postherpética que recibieron Pregabalina tabletas de liberación prolongada, independientemente de la fase de estudio.

Tabla 4. Incidencia de reacciones adversas informadas en mayor o igual al 1% de los sujetos en cualquier fase del estudio de pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con neuralgia postherpética\*

Clase de órgano del sistema Término preferido	Fase simple ciego	Fase doble ciego	
	Pregabalina tabletas de liberación prolongada [N=801] n (%)	Pregabalina tabletas de liberación prolongada [N=208] n (%)	Placebo [N = 205] n (%)
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Vértigo	31 (3.9)	2 (1.0)	1 (0.5)
<b>Trastornos oculares</b>			
Visión borrosa	30 (3.7)	1 (0.5)	0
Diplopía	8 (1.0)	1 (0.5)	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Boca seca	30 (3.7)	1 (0.5)	0
Náuseas	24 (3.0)	7 (3.4)	0
Estreñimiento	22 (2.7)	0	0
Diarrea	11 (1.4)	2 (1.0)	0
Vómitos	9 (1.1)	3 (1.4)	1 (0.5)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>			
Edema periférico	39 (4.9)	8 (3.8)	1 (0.5)
Fatiga	31 (3.9)	3 (1.4)	2 (1.0)
Edema	3 (0.4)	3 (1.4)	0

<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Nasofaringitis	12 (1.5)	3 (1.4)	0
Infección urinaria	11 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
Bronquitis	4 (0.5)	3 (1.4)	2 (1.0)
Infección viral de las vías respiratorias	3 (0.4)	3 (1.4)	1 (0.5)
Sinusitis	3 (0.4)	2 (1.0)	0
Gastroenteritis vírica	2 (0.2)	2 (1.0)	0
<b>Investigaciones</b>			
Aumento de peso	20 (2.5)	8 (3.8)	2 (1.0)
Aumento de alanina aminotransferasa	2 (0.2)	3 (1.4)	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	2 (0.2)	2 (1.0)	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Artralgia	6 (0.7)	2 (1.0)	1 (0.5)
Hinchazón articular	0	4 (1.9)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Mareos	137 (17.1)	7 (3.4)	1 (0.5)
Somnolencia	91 (11.4)	1 (0.5)	0
Dolor de cabeza	31 (3.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
Trastorno del equilibrio	21 (2.6)	1 (0.5)	0
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>			
Disfunción eréctil	2 (0.6)	1 (1.4)	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos	2 (0.2)	2 (1.0)	1 (0.5)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Dermatitis por contacto	0	2 (1.0)	0

\* La tabla se limita a las reacciones adversas que se produjeron con mayor incidencia en pacientes tratados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada que en los pacientes tratados con placebo para la Fase DB del estudio.

Otras reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con Pregabalina cápsulas y Pregabalina tabletas de liberación prolongada

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Además de las reacciones adversas notificadas durante los estudios controlados con Pregabalina tabletas de liberación prolongada en neuralgia postherpética, se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Pregabalina cápsulas y Pregabalina tabletas de liberación prolongada durante todos los estudios clínicos. Este listado no incluye las reacciones adversas ya enumeradas anteriormente. Las reacciones adversas se clasifican por clase de órgano del sistema y se enumeran en orden de frecuencia decreciente de acuerdo con las siguientes definiciones: las reacciones adversas frecuentes son aquellas que ocurren en 1 o más ocasiones en al menos 1/100 pacientes; las reacciones adversas infrecuentes son aquellas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; las reacciones raras son aquellas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes. Las reacciones adversas de mayor importancia clínica se describen en la sección Advertencias y Precauciones.

**Trastornos cardíacos - Poco frecuentes:** Palpitaciones, Tromboflebitis profunda, Insuficiencia cardíaca, Hipotensión, Hipotensión postural, Trastorno vascular retiniano, Síncope; **Raros:** Insuficiencia cardíaca, Taquicardia.

**Trastornos oculares - Poco frecuentes:** Edema periorbital

**Trastornos gastrointestinales - Frecuentes:** Aumento del apetito; **Infrecuentes:** Distensión abdominal, Dolor abdominal, Disfagia, Pancreatitis, Edema lingual.

**Trastornos generales - Frecuentes:** Fiebre; **Infrecuentes:** Dolor torácico, Edema facial; **Raros:** Dolor facial, Sequedad mucosa.

**Trastornos del sistema hemático y linfático - Frecuentes:** Equimosis; **Infrecuentes:** Anemia, Eosinofilia, Anemia hipocrómica, Leucocitosis, Leucopenia, Linfadenopatía, Trombocitopenia; **Raros:** Mielofibrosis, Policitemia, Protrombina disminuida, Púrpura, Trombocitemia.

**Infecciones e Infestaciones - Infrecuentes:** Otitis media, Neumonía.

**Investigaciones - Raros:** Glucosa en orina, Lipasa aumentada, Recuento de neutrófilos aumentado, Proteinuria.

**Trastornos Metabólicos y Nutricionales - Raros:** Disminución de la Tolerancia a la Glucosa, Cristaluria de Urato. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo - Frecuentes:** Calambres en las piernas, Mialgia, Miastenia; **Poco frecuentes:** Rigidez articular; **Raros:** Coxidinia, Mioquimia.

**Trastornos del sistema nervioso - Frecuentes:** Ansiedad, Despersonalización, Hipertonía, Hipoestesia, Disminución de la libido, Nistagmo, Parestesia, Sedación, Estupor, Fasciculaciones; **Poco frecuentes:** Coordinación anormal, Sueños anormales, Agitación, Amnesia, Apatía, Afasia, Parestesia circumoral, Trastorno cognitivo, Disartria, Disgeusia, Alucinaciones, Hostilidad, Hiperalgesia, Hiperestesia, Hipercinesia, Hipocinesia, Hipotonía, Aumento de la libido, Mioclonía, Neuralgia, Ciática, Alteración del ritmo de la fase del sueño; **Raros:** Adicción, Alteración del estado de conciencia, Bradicinesia, Síndrome cerebeloso, Rigidez de la rueda dentada, Coma, Delirio, Delirios, Depresión del

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

nivel de conciencia, Disautonomía, Discinesia, Disonía, Encefalopatía, Síndrome extrapiramidal, Hiperactividad psicomotora, Deterioro de la psicomotricidad.

Trastornos psiquiátricos - Poco frecuentes: Irritabilidad

Trastornos del sistema respiratorio - Poco frecuentes: Edema pulmonar

Trastornos cutáneos - Frecuentes: Prurito; Raro: Síndrome de Stevens-Johnson

Sentidos especiales - Frecuentes: Conjuntivitis, Tinnitus

Trastornos del sistema urogenital - Frecuentes: Anorgasmia, Impotencia, Frecuencia urinaria, Incontinencia urinaria; Poco frecuentes: Eyaculación anormal, Albuminuria, Disuria, Hematuria, Cálculo renal, Leucorrea, Nefritis, Oliguria, Retención urinaria.

### Sobredosis

Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio de la sobredosis aguda en humanos

La experiencia con la sobredosis de pregabalina es limitada. La sobredosis accidental más alta notificada de Pregabalina cápsulas durante el programa de desarrollo clínico fue de 8000 mg, y no hubo consecuencias clínicas notables.

### Tratamiento o manejo de la sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con pregabalina. Si está indicado, puede intentarse la eliminación del fármaco no absorbido mediante emesis o lavado gástrico; obsérvense las precauciones habituales para mantener las vías respiratorias. Están indicados los cuidados generales de soporte del paciente, incluyendo la monitorización de los signos vitales y la observación de su estado clínico. Póngase en contacto con un Centro de Control de Intoxicaciones Certificado para obtener información actualizada sobre el tratamiento de la sobredosis con pregabalina.

Aunque no se ha realizado hemodiálisis en los pocos casos conocidos de sobredosis, puede estar indicada por el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa. Los procedimientos estándar de hemodiálisis producen un aclaramiento significativo de la pregabalina (aproximadamente el 50% en 4 horas).

### Interacciones:

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta predominantemente sin cambios en la orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (menos del 2% de una dosis recuperada en orina como metabolitos) y no se une a proteínas plasmáticas, es improbable que su farmacocinética se vea afectada por otros agentes a través de interacciones metabólicas o desplazamiento de unión a proteínas. Los estudios in vitro mostraron que es improbable que la pregabalina esté implicada en interacciones farmacocinéticas significativas con otros medicamentos.

No se han evaluado sistemáticamente las interacciones de Pregabalina tabletas de liberación prolongada con la coadministración de otros fármacos. La administración conjunta del fármaco procinético eritromicina con Pregabalina tabletas de liberación prolongada no produjo cambios clínicamente importantes en la farmacocinética de la Pregabalina tabletas.

Se han realizado estudios adicionales con Pregabalina cápsulas. No se observaron interacciones farmacocinéticas entre Pregabalina cápsulas y carbamazepina, gabapentina,

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

lamotrigina, anticonceptivos orales, fenobarbital, fenitoína, topiramato y ácido valproico. Se esperaría una ausencia similar de interacciones farmacocinéticas con Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### Farmacodinámica

Aunque no se observaron interacciones farmacocinéticas, con Pregabalina cápsulas y etanol, lorazepam u oxicodona, se observaron efectos aditivos sobre el funcionamiento cognitivo y motor grueso cuando la Pregabalina cápsulas se coadministró con estos fármacos. No se observaron efectos clínicamente importantes sobre la respiración en los estudios de Pregabalina cápsulas.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

#### Instrucciones importantes de dosificación y administración

La Pregabalina tabletas de liberación prolongada debe administrarse una vez al día después de la cena.

Las tabletas de pregabalina de liberación prolongada deben tragarse enteras y no deben partirse, triturarse ni masticarse.

Cuando deje de tomar pregabalina tabletas de liberación prolongada, disminuya la dosis gradualmente durante un mínimo de 1 semana. Indique a los pacientes que si olvidan tomar su dosis de Pregabalina después de la cena, deben tomar la dosis habitual antes de acostarse después de una merienda. Si no toma la dosis de Pregabalina antes de acostarse, deberá tomar su dosis habitual después de la comida de la mañana. Si olvida tomar la dosis de Pregabalina después de la comida de la mañana, deberá tomar la dosis establecida a la hora habitual de esa noche después de la cena.

#### Dolor neuropático asociado con neuropatía periférica diabética

Se debe comenzar la dosificación con 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en el plazo de 1 semana en función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad. La dosis máxima recomendada de Pregabalina tabletas de liberación prolongada es de 330 mg una vez al día.

Aunque la Pregabalina en cápsulas fue estudiada con 600 mg/día, no hubo pruebas de que esta dosis produjera un beneficio adicional significativo y esta dosis fue peor tolerada. En consideración con las reacciones adversas dependientes de la dosis de Pregabalina en cápsulas, no se recomienda el tratamiento con dosis superiores a 330 mg/día para Pregabalina tabletas de liberación prolongada.

#### Neuralgia posherpética

Se debe comenzar la dosificación con 165 mg una vez al día y aumentar a 330 mg una vez al día en el plazo de 1 semana en función de la respuesta individual del paciente y de la tolerabilidad.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Los pacientes que no experimenten un alivio suficiente del dolor después de 2 a 4 semanas de tratamiento con 330 mg una vez al día y que sean capaces de tolerar Pregabalina tabletas de liberación prolongada, pueden ser tratados con hasta 660 mg una vez al día. Teniendo en cuenta las reacciones adversas dependientes de la dosis y de la mayor tasa de interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas, la dosis superior a 330 mg/día debe reservarse únicamente para aquellos pacientes con dolor continuo y que toleren 330 mg diarios. La dosis máxima recomendada de Pregabalina tabletas de liberación prolongada es de 660 mg una vez al día.

### Cambio de Pregabalina Cápsulas o Solución Oral a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada

Cuando cambie de Pregabalina Cápsulas a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada el día del cambio, indique a los pacientes que tomen su dosis matinal de Pregabalina Cápsulas según lo prescrito e inicie el tratamiento con Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada después de la cena.

**Tabla 1. Cambio de Pregabalina Cápsulas o Solución Oral a Pregabalina Tablet de Liberación Prolongada**

Pregabalina cápsulas Dosis diaria total	Pregabalina tabletas de liberación prolongada
(dosificado 2 ó 3 veces al día)	Dosis (dosificado una vez al día)
75 mg/diarios	82.5 mg/día
150 mg/diarios	165 mg/día
225 mg/diarios	247.5 mg/día <sup>a</sup>
300 mg/diarios	330 mg/día
450 mg/diarios	495 mg/día <sup>b</sup>
600 mg/diarios	660 mg/día <sup>c</sup>

a. 247.5 mg = 3 tabletas de 82.5 mg tomadas una vez al día.

b. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomadas una vez al día.

c. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomadas una vez al día.

### Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda el uso de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CLcr) inferior a 30 ml/min o que estén sometidos a hemodiálisis. Estos pacientes deben recibir Pregabalina en cápsulas.

Teniendo en cuenta las reacciones adversas dependientes de la dosis y debido a que la pregabalina se elimina principalmente por excreción renal, se debe ajustar la dosis en pacientes con función renal reducida. Realice el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal en CLcr, como se indica en la Tabla 2. Para utilizar las tablas de dosificación, se necesita una estimación del CLcr del paciente en mL/min. El CLcr en mL/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dL) utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

$$CLCr = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ para pacientes mujeres})$$

A continuación, consulte la sección “Dosis y Administración” para determinar la dosis diaria total recomendada según la indicación, para un paciente con función renal normal (CLcr mayor o igual a 60 mL/min). A continuación, consulte la Tabla 2 para determinar la dosis renal ajustada correspondiente.

(Por ejemplo: Un paciente que inicia el tratamiento con Pregabalina tabletas de liberación prolongada para la neuralgia postherpética con función renal normal [CLcr mayor o igual a 60 mL/min], recibe una dosis única diaria de 165 mg/día de pregabalina. Por lo tanto, un paciente con insuficiencia renal con un CLcr de 50 mL/min recibiría una dosis única diaria de 82.5 mg).

**Tabla 2. Ajuste de la dosis de pregabalina tabletas de liberación prolongada según la función renal**

Aclareamiento de creatinina (CLcr) (mL/min)	Pregabalina tabletas de liberación prolongada total				Régimen de dosificación
	Dosis diaria (mg/día)				
Igual o superior a 60	165	330	495 <sup>a</sup>	660 <sup>b</sup>	Una vez al día
30-60	82.5	165	247.5 <sup>c</sup>	330	Una vez al día
Menos de 30/hemodiálisis	Dosis con pregabalina cápsulas				

- a. 495 mg = 3 tabletas de 165 mg tomadas una vez al día.
- b. 660 mg = 2 tabletas de 330 mg tomadas una vez al día.
- c. 247,5 mg = 3 tabletas de 82.5 mg tomadas una vez al día.

### **Insuficiencia hepática**

**No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada.**

### **Población pediátrica**

**No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pregabalina tabletas de liberación prolongada en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad).**

### **Pacientes de edad avanzada**

**Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de Pregabalina tabletas de liberación prolongada debido a la disminución de la función renal.**

### **Forma de administración**

**Pregabalina tabletas de liberación prolongada se puede tomar con o sin alimentos.**

**Pregabalina tabletas de liberación prolongada se administra únicamente por vía oral.**

**Condición de venta: con fórmula facultativa**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

Asimismo una vez revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos para los estudios de bioequivalencia *in vivo* mediante el Acta No. 02 de 2023 SEM Cuarta parte numeral 3.1.6.2, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* en condiciones de ayunas y postprandiales del producto EPIBALIN® ER 165 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED con domicilio en Survey Nos. 1277 & 1319 a 1324, Nandigama Village & Mandal, Rangareddy District, Telangana, 509 216, India., frente al producto de referencia Lyrica® CR 165 mg (Pregabalina) Tabletas de liberación extendida, fabricado por Parke- Davis, Division of Pfizer Inc, con domicilio en NY, NYJ0017, Estados Unidos de América.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

### 3.1.9 Modificación de dosificación y posología

#### 3.1.9.1 DYNAPAR AQ ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20090901  
Radicado : 20221222794  
Fecha : 27/09/2022  
Interesado : TROIKA PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición: Cada ampolla con 1 ml de solución contiene 75 mg de diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:  
Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.

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

- Modificación de vía de administración
- Inserto Versión 03, allegado mediante radicado No. 20221222794

**CONCEPTO:** Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Nueva vía de administración
- Dosificación
- Inserto Versión 03, allegado mediante radicado No. 20221222794

**Nueva vía de administración:**  
**IM - Intramuscular**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**IV - Intravenosa**  
**Intravenosa en bolos**

Dosificación:

**DOSIS Y ADMINISTRACION:**

***Inyección Intramuscular:***

Como recomendación general, la dosis se debe ajustar individualmente a la dosis efectiva más baja administrada para la duración más corta posible.

Para adultos, la dosis es generalmente una inyección de Dynapar Inyección 75 mg al día inyectada intramuscularmente (inyección intradeltaidea o intra gluteal profunda en el cuadrante superior exterior) dos veces al día, por un máximo de dos días.

***Uso intravenoso:***

Dynapar AQ puede administrarse mediante inyección intravenosa en bolo o infusión intravenosa.

***Bolo intravenoso:***

Se recomiendan dos regímenes alternativos:

Para el tratamiento del dolor posoperatorio de moderado a intenso, se deben inyectar 75 mg por vía intravenosa en bolo. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse después de 4 a 6 horas, sin exceder los 150 mg en cualquier período de 24 horas.

Para la prevención del dolor postoperatorio, una dosis de carga de 25 mg a 50 mg administrada como un bolo intravenoso de 5 a 60 segundos después de la cirugía, seguida de inyecciones adicionales hasta una dosis diaria máxima de 150 mg. Si es necesario, el tratamiento puede repetirse después de 4 a 6 horas, sin exceder los 150 mg en cualquier período de 24 horas.

***Infusión Intravenosa:***

Inmediatamente antes de iniciar una infusión intravenosa, la solución inyectable de Dynapar debe diluirse con solución salina al 0.9%.

Se recomiendan dos regímenes de dosificación:

- Para el tratamiento del dolor post-operatorio de moderado a intenso, se infundirá 75 mg de manera continuada durante un periodo de 30 minutos en 2 horas. En caso necesario, puede repetirse el tratamiento al cabo de unas pocas horas, pero sin superar la dosis de 150 mg durante 24 horas.

-Para la prevención del dolor post - operatorio se infundirá tras la intervención quirúrgica una dosis de carga de 25 mg a 50 mg durante un intervalo de 15 minutos a 1 hora, seguida de una infusión continuada de 5 mg por hora hasta la dosis máxima diaria de 150 mg.

***Uso y Manipulación:***

Debe inyectarse por vía intramuscular mediante inyección intraglútea profunda en el cuadrante superior externo, o por vía intravenosa en bolo o por vía intravenosa mediante infusión lenta después de la dilución, como se recomienda a continuación: Cada ampolla es para un solo uso.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La solución debe usarse inmediatamente después de ser abierta y debe desecharse cualquier contenido que no haya sido utilizado.

Dependiendo de la duración de la infusión prevista, añadir el contenido de una ampolla de Dynapar Inyección a 100 a 500 mL de Solución de Cloruro de Sodio al 0.9%. Solo debe usarse la solución si esta está traslucida, si se observan cristales o formación de precipitados, la solución para infusión no debe utilizarse.

### 3.1.9.2 TRIMETOPRIM SULFAMETOXAZOL-F TABLETA 160/800 MG

Expediente : 51063  
Radicado : 20211080814 / 20231180256  
Fecha : 10/07/2023  
Interesado : GENFAR S. A.

Composición: Cada tableta contiene 160 mg de trimetoprima y 800 mg sulfametoxazol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta respuesta al Auto No. 2022010527 y solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir, versión: CO\_SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM\_SUSP ORAL\_400mg\_5mL+80mg\_5mL\_PI\_L Revisión 28 de junio del 2023

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211080814 / 20231180256 presenta respuesta a Auto No. 2022010527 para asociación de trimetoprima más sulfametoxazol (160 mg + 800 mg) tableta (Trimetoprim sulfametoxazol-F) con la indicación "...Infecciones del tracto genitourinario y respiratorio causadas por gérmenes sensibles al sulfametoxazol y trimetoprim". En el Auto se requirió incluir información sobre de contraindicaciones, efectos adversos e interacciones y especificar la posología; en la respuesta en interesado se acoge al concepto, por tanto, la Sala recomienda aprobar la solicitud del interesado con la siguiente información:

- **Dosificación**
- **Nuevas contraindicaciones**
- **Nuevas precauciones y advertencias**
- **Nuevas interacciones**

**Dosificación:**

**Para pacientes adultos con función renal normal:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis habitual es de 1 comprimido cada 12 horas. Puede aumentar a 3 comprimidos por día en casos de infecciones graves.

**Casos especiales:**

**Tratamiento monodosis de la cistitis aguda no complicada en mujeres menores de 65 años: 3 comprimidos en una sola toma.**

**Tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*: 80 a 100 mg/kg/día de sulfametoxazol y 16 a 20 mg/kg/día de trimetoprima en 3 a 4 tomas.**

**Prevención de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*: En general, especialmente en sujetos infectados por el VIH, 1 comprimido 3 veces por semana a 1 comprimido por día.**

**En trasplantados de médula ósea: 1 comprimido 2 veces al día, durante 2 días consecutivos por semana durante al menos 6 meses después del trasplante.**

**En receptores de trasplante de órgano: De 1 comprimido al día a 1 comprimido 3 veces por semana.**

**Para pacientes adultos con insuficiencia renal:**

**Depuración de creatinina > 30 mL/min: Dosis normal.**

**15 ml/min < Depuración de creatinina < 30 mL/min: Media dosis (misma dosis unitaria, pero en una sola toma por día).**

**Depuración de creatinina < 15 mL/min (fuera de la diálisis): No se debe usar**

**Para pacientes en diálisis:**

**En pacientes hemodializados, la dosis habitual se reduce a la mitad, administrada después de la diálisis; se recomienda una verificación regular de las concentraciones plasmáticas.**

**Modo de administración**

**La administración se realizará preferiblemente durante las comidas.**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a los componentes.**

**Recién nacidos, lactantes durante las primeras 6 semanas de vida, embarazo, insuficiencia hepática, daño importante del parénquima hepático, insuficiencia renal grave cuando no puedan monitorizarse los valores plasmáticos.**

**Pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de porfiria aguda. Tanto la trimetoprima como las sulfamidas (aunque sulfametoxazol no específicamente) han sido asociadas con exacerbación clínica de la porfiria.**

**Debe evitarse la combinación en combinación con dofetilida.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**No se debe administrar a pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos con el uso de trimetoprima y/o sulfonamidas**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

**Adminístrese con precaución a pacientes con discrasias sanguíneas. Embarazo.**

**La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol de los microorganismos más comúnmente implicados en otitis media aguda y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (*S. pneumoniae*) e infección no complicada del tracto urinario (*E. coli*) puede variar de un país a otro. El profesional sanitario debe tener en cuenta los datos de resistencia a nivel local.**

**Se han producido casos raros de muerte, debidos a reacciones graves incluyendo necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica, otras discrasias sanguíneas e hipersensibilidad del aparato respiratorio.**

**Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe administrarse a pacientes con alteraciones hematológicas graves a excepción de aquellos casos en los que exista una supervisión médica estrecha.**

**Trimetoprim + Sulfametoxazol ha sido administrado a pacientes bajo tratamiento con citotóxicos con poco o ningún efecto adicional sobre la médula ósea o sangre periférica.**

**Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol.**

**Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.**

**Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol debe ser suspendido.**

**Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.**

**Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol, Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.**

**Se han notificado en raras ocasiones casos de reacciones de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociados al uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La aparición al comienzo del tratamiento de un eritema generalizado febril acompañado de pústulas puede ser un síntoma de una pustolosis exantemática generalizada aguda (PEGA). En caso de diagnóstico de PEGA, se debe suspender el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Se aconseja realizar recuentos sanguíneos mensualmente cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol durante periodos prolongados, o cuando se administra a pacientes con déficit de folato o a pacientes de edad avanzada debido a que existe la posibilidad de cambios asintomáticos en los índices hematológicos de laboratorio debido a la ausencia de folato disponible. Estos cambios pueden revertir mediante la administración de ácido folínico (5-10 mg/día) que no interfiere con la actividad antibacteriana.

En pacientes con insuficiencia renal conocida, se debe ajustar la posología.

Debe mantenerse una diuresis adecuada en todo momento. Es rara la aparición de cristaluria in vivo, aunque se han encontrado cristales de sulfonamida en la orina de pacientes tratados. El riesgo se puede incrementar en pacientes con hipoalbuminemia.

En el tratamiento de pacientes con lesión grave del parénquima hepático, se debe tener cuidado debido a que pueden producirse cambios en la absorción y metabolismo de trimetoprima y sulfametoxazol.

El uso de Trimetoprim + Sulfametoxazol puede conducir en muy raras ocasiones al desarrollo de colitis pseudomembranosa como consecuencia de la colonización con *Clostridium difficile*.

Existen algunos datos procedentes de estudios que pueden sugerir que Trimetoprim + Sulfametoxazol no debería administrarse a niños menores de 3 meses.

**Linfohistiocitosis hemofagocítica:** Muy raramente se han notificado casos de HLH en pacientes tratados con cotrimoxazol. La HLH es un síndrome potencialmente mortal de activación inmunitaria patológica caracterizado por signos y síntomas clínicos de una inflamación sistémica excesiva (p. ej., fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, ferritina sérica alta, citopenias y hemofagocitosis). Los pacientes que desarrollen manifestaciones tempranas de activación inmunitaria patológica deben ser evaluados de inmediato. Si se establece el diagnóstico de HLH, se debe suspender el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

**Toxicidad respiratoria:** Durante el tratamiento con cotrimoxazol se han notificado casos muy raros y graves de toxicidad respiratoria, que a veces progresa hasta el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA). La aparición de signos pulmonares como tos, fiebre y disnea en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar pueden ser signos preliminares de SDRA. En tales circunstancias, se debe interrumpir el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol y administrar el tratamiento adecuado.



**Pacientes con o en riesgo de porfiria:** Debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol a pacientes con riesgo conocido o sospechoso de porfiria. Tanto el trimetoprim como las sulfonamidas (aunque no específicamente el sulfametoxazol) se han asociado con la exacerbación clínica de la porfiria.

**Acidosis metabólica:** El Trimetoprim + Sulfametoxazol se ha asociado con acidosis metabólica cuando se han excluido otras posibles causas subyacentes. Siempre se recomienda una estrecha vigilancia cuando se sospecha acidosis metabólica. La combinación de antibióticos en Trimetoprim + Sulfametoxazol solo debe usarse cuando, a juicio del médico, los beneficios del tratamiento superen los posibles riesgos; se debe considerar el uso de un único agente antibacteriano eficaz.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Se debe tener especial cuidado ya que se trata de un grupo más susceptible a las reacciones adversas y pueden sufrir con más probabilidad efectos graves como resultado de enfermedades coexistentes, por ejemplo, alteración de la función renal y/o hepática y/o uso concomitante de otros fármacos.

En pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), puede producirse hemólisis.

Trimetoprim + Sulfametoxazol no debe ser utilizado en el tratamiento de la faringitis por estreptococo  $\beta$ -hemolítico del grupo A (*S. pyogenes*) ya que la erradicación de estos organismos de la orofaringe es menos efectiva que con la penicilina.

Los pacientes fenilcetonúricos deben tener en cuenta que trimetoprim altera el metabolismo de la fenilalanina, aunque este hecho no es significativo con una dieta restrictiva adecuada.

En pacientes con riesgo de hiperpotasemia e hiponatremia se recomienda una monitorización cuidadosa del potasio y sodio sérico.

#### **Interferencia con pruebas analíticas**

Trimetoprim interfiere con los ensayos para la determinación de metotrexato sérico cuando se usa dihidrofolato reductasa procedente de *Lactobacillus casei*. No ocurre dicha interferencia si la determinación de metotrexato se efectúa por radioinmunoensayo.

Trimetoprim puede interferir en la estimación de la creatinina plasmática cuando se usa la reacción de picrato alcalino. Esto puede originar una sobreestimación de la creatinina plasmática/sérica del orden del 10%.

La inhibición funcional de la secreción tubular renal de creatinina puede producir una falsa caída en el porcentaje de aclaramiento estimado de creatinina.

Trimetoprim + Sulfametoxazol puede interferir en los resultados de la función tiroidea.

**Reacciones adversas cutáneas graves (SCARs):** reacciones cutáneas potencialmente mortales incluidas síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)

y reacción de hipersensibilidad por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se han reportado con el tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim.

Los pacientes deben informar acerca de los signos y síntomas de manifestaciones serias en la piel y monitorearla de cerca. El riesgo de SSC, NET o DRESS es alto durante en las primeras semanas del tratamiento.

Si los síntomas o signos de SSC, NET o DRESS (por ejemplo, erupciones cutáneas progresivas incluyendo erupción cutánea, ampollas, lesiones de la membrana mucosa o alguno otro signo de hipersensibilidad en la piel) están presentes, el tratamiento con sulfametoxazol/trimetoprim debe ser interrumpido inmediatamente.

Los mejores resultados en el manejo de SSC, NET o DRESS se obtienen a través de un diagnóstico temprano e interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. La abstinencia anticipada se asocia con un mejor resultado. En caso de que un paciente desarrolle SSC, NET o DRESS cuando estén siendo tratados con sulfametoxazol/trimetoprim, el tratamiento nunca debe reiniciarse en ese paciente.

## FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

### Embarazo

Trimetoprim y sulfametoxazol atraviesan la placenta y su seguridad en mujeres gestantes no ha sido establecida. Trimetoprim es un antagonista del folato y, en estudios en animales, ambas sustancias han producido malformaciones fetales. Estudios de casos-control han mostrado que puede haber una asociación entre la exposición a antagonistas de folato y defectos de nacimiento en humanos. Por tanto, Trimetoprim + Sulfametoxazol debe evitarse en el embarazo, a menos que el beneficio potencial de la madre sea mayor que el riesgo potencial del feto, pudiéndose considerar un suplemento con dosis elevadas de folato (de hasta 4 o 5 mg/día) si se Trimetoprim + Sulfametoxazol durante el embarazo.

Sulfametoxazol compite con la bilirrubina por la unión a la albúmina plasmática. Cuando se administra Trimetoprim + Sulfametoxazol a la madre antes del parto, puede haber un riesgo de precipitar o exacerbar una hiperbilirrubinemia neonatal, con un riesgo teórico asociado de kernicterus ya que en el recién nacido persisten durante varios días niveles plasmáticos significativos del fármaco de origen materno. Este riesgo teórico es particularmente relevante en niños con un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, como prematuros o niños con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol en la etapa final del embarazo.

### Lactancia

Trimetoprim y sulfametoxazol se excretan en la leche materna. Cuando los niños tienen, o están en riesgo particular de desarrollar hiperbilirrubinemia, son prematuros o tienen deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), debe evitarse la administración de Trimetoprim + Sulfametoxazol en madres lactantes.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

La influencia de Trimetoprim + Sulfametoxazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Nuevas interacciones:**

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

En los pacientes de edad avanzada que sean tratados conjuntamente con diuréticos, especialmente tiazidas, puede incrementarse el riesgo de trombocitopenia e hiponatremia. Algunos informes sugieren que los pacientes que reciben dosis de pirimetamina mayores de 25 mg por semana conjuntamente con Trimetoprim + Sulfametoxazol pueden desarrollar anemia megaloblástica.

El tratamiento conjunto con zidovudina puede incrementar el riesgo de reacciones adversas hematológicas a Trimetoprim + Sulfametoxazol. Si el tratamiento concomitante es necesario, se deben monitorizar los parámetros hematológicos.

La administración de trimetoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg produce un incremento del 40 % en la exposición a lamivudina debido al componente trimetoprim. Lamivudina no produce efecto en la farmacocinética de trimetoprim o sulfametoxazol. Cuando la administración concomitante está justificada, los pacientes deberán ser vigilados clínicamente.

Trimetoprim + Sulfametoxazol potencia la actividad anticoagulante de warfarina, a través de la inhibición estereoselectiva de su metabolismo. Sulfametoxazol puede desplazarla de los lugares de unión a albúmina plasmática in vitro, por tanto, se aconseja un cuidadoso control de la terapia anticoagulante durante el tratamiento con Trimetoprim + Sulfametoxazol.

Trimetoprim + Sulfametoxazol prolonga la vida media de la fenitoína y si se administran conjuntamente se debe tener en cuenta el efecto excesivo de la fenitoína. Es importante vigilar el estado clínico del paciente y los niveles de fenitoína en suero.

Se ha notificado con poca frecuencia potenciación de la acción de antidiabéticos orales tipo sulfonilurea. Se deben vigilar las glucemias.

En pacientes tratados con Trimetoprim + Sulfametoxazol y ciclosporina se ha observado deterioro reversible en la función renal después de un trasplante renal.

Cuando se administra trimetoprim simultáneamente con fármacos que forman cationes a pH fisiológico, y son parcialmente excretados por secreción renal activa (por ejemplo, procainamida, amantadina), existe posibilidad de una inhibición competitiva de este proceso que puede conducir a un incremento de la concentración plasmática de uno o ambos fármacos.

El uso conjunto de trimetoprim con digoxina ha mostrado un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina en algunos pacientes de edad avanzada.

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben otra medicación que produzca hiperpotasemia.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Trimetoprim + Sulfametoxazol puede incrementar los niveles de metotrexato libres en plasma por disminución de su secreción tubular. Además, se puede producir una adición del efecto antifolato por lo que puede haber mayor riesgo de efectos mielosupresores.**

**Si se considera que Trimetoprim + Sulfametoxazol es un tratamiento adecuado en pacientes que reciben otros productos anti-folato como metotrexato, debe considerarse la administración de un suplemento de folato.**

**El uso conjunto de rifampicina y Trimetoprim + Sulfametoxazol da como resultado un acortamiento de la semivida plasmática de trimetoprim después de una semana. No parece que tenga relevancia clínica.**

**Trimetoprim altera el metabolismo de fenilalanina.**

**Se han notificado niveles plasmáticos elevados de dofetilida tras la administración conjunta de trimetoprim y dofetilida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de dofetilida puede causar arritmias ventriculares asociadas con prolongaciones del intervalo QT, incluyendo torsade de pointes. La administración concomitante de dofetilida y trimetoprima está contraindicada.**

**Anticonceptivos: se han informado fallas de anticonceptivos orales con antibióticos. El mecanismo de este efecto no ha sido dilucidado. Las mujeres en tratamiento con antibióticos deben usar temporalmente un método de barrera además del anticonceptivo oral, o elegir otro método anticonceptivo.**

**Azatioprina: Hay informes clínicos contradictorios de interacciones entre azatioprina y trimetoprima-sulfametoxazol, que dan lugar a anomalías hematológicas graves.**

**Adicionalmente, el interesado debe ajustar la información para prescribir, versión: CO\_SULFAMETOXAZOL-TRIMETOPRIM\_SUSP ORAL\_400mg\_5mL+80mg\_5mL\_PI\_L  
Revisión 28 de junio del 2023 al presente concepto.**

### **3.1.9.3 LANVIS®**

Expediente : 47108  
Radicado : 20231250969  
Fecha : 22/09/2023  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene tioguanina 40 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento de la leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia granulocítica crónica.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Actualización de sobredosis y propiedades farmacológicas
- Inserto versión v.CCDSv21\_Dic2022, allegado mediante radicado No. 20231250969
- Información para prescribir versión v.CCDSv21\_Dic2022, allegado mediante radicado No. 20231250969

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto e información para prescribir versión v.CCDSv21\_Dic2022, allegados mediante Radicado No. 20231250969, para el medicamento Lanvis®, principio activo tioguanina, en las indicaciones: *“Tratamiento de la leucemia mielógena aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia granulocítica crónica”*

La Sala recomienda aprobar las modificaciones como lo solicita el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información.

**Nueva dosificación:**

#### **Posología**

La dosis exacta y la duración de la administración dependerán de la naturaleza y la dosis de otros fármacos citotóxicos administrados junto con Lanvis.

Lanvis se absorbe de forma variable después de la administración oral y las concentraciones plasmáticas pueden disminuir después de la emesis o la ingesta de alimentos.

Lanvis puede usarse en cualquier etapa anterior al tratamiento de mantenimiento en ciclos de plazo corto, por ejemplo, inducción, consolidación e intensificación. Sin embargo, no se recomienda su uso durante el tratamiento de mantenimiento o tratamientos continuos a largo plazo similares debido al alto riesgo de toxicidad hepática.

#### **Adultos**

Para los adultos, la pauta posológica habitual de Lanvis está comprendida entre 60 y 200 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día.

#### **Población pediátrica**

Para la población pediátrica, se han utilizado dosis similares a las utilizadas en adultos, con una corrección adecuada de la superficie corporal.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No hay recomendaciones de dosificación específicas en pacientes de edad avanzada (ver Insuficiencia renal y hepática).

Lanvis se ha usado en varios esquemas de quimioterapia combinada en pacientes ancianos con leucemia aguda en dosis equivalentes a las utilizadas en pacientes jóvenes.

#### Poblaciones especiales:

##### Insuficiencia renal o hepática

Se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática o de la función renal.

##### Pacientes con deficiencia de TPMT

Los pacientes con poca o ninguna actividad de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) heredada tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tioguanina con las dosis convencionales de Lanvis y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. No se ha establecido la dosis inicial óptima para pacientes con deficiencia homocigótica.

La mayoría de los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigótica puede tolerar las dosis de Lanvis recomendadas, pero algunos pueden requerir una reducción de la dosis. Se dispone de pruebas genotípicas y fenotípicas de TPMT. Se debe considerar reducir la dosis en pacientes con insuficiencia de la función hepática.

##### Pacientes con la variante NUDT15

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tiopurina, como la leucopenia temprana y la alopecia, a partir de dosis convencionales de tratamiento con tiopurina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen étnico asiático están particularmente en riesgo, debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. La dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos deficientes no ha sido establecida.

Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluidos los pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia graves relacionadas con tiopurina, especialmente en poblaciones asiáticas.

#### Forma de administración

Oral

#### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la tioguanina o a alguno de los excipientes de la formulación.

En vista de la gravedad de las indicaciones, no hay otras contraindicaciones absolutas

#### Nuevas precauciones y advertencias:

**LANVIS ES UN FÁRMACO CITOTÓXICO ACTIVO PARA USO EXCLUSIVO BAJO LA DIRECCIÓN DE MÉDICOS EXPERIMENTADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE DICHOS FÁRMACOS.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La inmunización utilizando una vacuna de organismo vivo puede producir una infección en hospedadores inmunodeprimidos. Por lo tanto, no se recomiendan las vacunas con organismos vivos. En todos los casos, los pacientes en remisión no deben recibir vacunas de organismos vivos hasta al menos 3 meses después de que se haya completado su tratamiento de quimioterapia.

#### Efectos hepáticos

**LANVIS NO SE RECOMIENDA PARA EL TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO O TRATAMIENTOS CONTINUOS SIMILARES A LARGO PLAZO DEBIDO AL ALTO RIESGO DE TOXICIDAD HEPÁTICA ASOCIADO A DAÑO ENDOTELIAL VASCULAR.**

Esta toxicidad hepática se ha observado en una gran proporción de la población pediátrica que recibe tioguanina como parte del tratamiento de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda y en otras afecciones asociadas al uso continuo de tioguanina. Esta toxicidad hepática es particularmente frecuente en los varones. La toxicidad hepática generalmente se presenta en forma del síndrome clínico de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o con signos de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen la esclerosis hepatoportal, la hiperplasia nodular regenerativa, la peliosis hepática y la fibrosis periportal.

El tratamiento con Lanvis debe suspenderse en pacientes con evidencia de toxicidad hepática, ya que se ha informado de la reversión de los signos y síntomas de toxicidad hepática tras la retirada de este.

#### *Monitorización*

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, lo cual incluye hemogramas y pruebas semanales de la función hepática. Las primeras indicaciones de toxicidad hepática son signos asociados a la hipertensión portal, como una trombocitopenia desproporcionada con neutropenia y esplenomegalia. También se ha informado de elevaciones de las enzimas hepáticas en asociación con la toxicidad hepática, pero no siempre se producen.

#### Efectos hematológicos

El tratamiento con Lanvis produce la depresión de la médula ósea, que conduce a leucopenia y trombocitopenia (ver Efectos hepáticos). Se ha informado de anemia, con menos frecuencia.

La mielodepresión es fácilmente reversible si la tioguanina se retira lo suficientemente temprano.

#### *Deficiencia de tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)*

Hay personas con una deficiencia hereditaria de la enzima TPMT que pueden ser inusualmente sensibles al efecto mielodepresor de tioguanina y propensos a desarrollar una depresión rápida de la médula ósea después del inicio del tratamiento con Lanvis. Este problema podría verse exacerbado por la administración concomitante de medicamentos que inhiben la TPMT, como la olsalacina, mesalacina o sulfasalacina. Algunos laboratorios

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ofrecen pruebas de deficiencia de TPMT, aunque no se ha demostrado que estas pruebas identifiquen a todos los pacientes con riesgo de toxicidad grave. Por lo tanto, sigue siendo necesario un control estricto de los hemogramas.

#### ***Mutación NUDT15***

Los pacientes con el gen NUDT15 mutado heredado tienen un mayor riesgo de toxicidad intensa por tiopurina, como la leucopenia temprana y la alopecia, a partir de dosis convencionales de tratamiento con tiopurina y generalmente requieren una reducción sustancial de la dosis. Los pacientes de origen étnico asiático están particularmente en riesgo, debido a la mayor frecuencia de la mutación en esta población. La dosis inicial óptima para pacientes heterocigotos u homocigotos deficientes no ha sido establecida. Se deben considerar las pruebas genotípicas y fenotípicas de las variantes de NUDT15 antes de iniciar el tratamiento con tiopurina en todos los pacientes (incluidos los pediátricos) para reducir el riesgo de leucocitopenia y alopecia graves relacionadas con tiopurina, especialmente en poblaciones asiáticas.

Durante la inducción de la remisión en la leucemia mielógena aguda, con frecuencia el paciente puede tener que sobrevivir a un periodo de relativa aplasia de la médula ósea y es importante contar con instalaciones de apoyo adecuadas.

Los pacientes con quimioterapia mielodepresora son particularmente susceptibles a una gama de infecciones.

Los pacientes tratados con tioguanina en combinación con otros fármacos inmunosupresores o quimioterapéuticos, han mostrado una mayor susceptibilidad a las infecciones víricas, fúngicas y bacterianas, incluidas las infecciones graves o atípicas. La enfermedad infecciosa y las complicaciones pueden ser más graves en estos pacientes que en los no tratados.

Si el paciente se infecta durante el tratamiento, deben tomarse las medidas adecuadas, que pueden incluir tratamiento antiviral y cuidados de apoyo.

Durante la inducción de la remisión, particularmente cuando se produce una lisis celular rápida, se deben tomar precauciones adecuadas para evitar la hiperuricemia y/o la hiperuricosuria y el riesgo de nefropatía por ácido úrico.

#### ***Monitorización***

**PUESTO QUE LA TIOGUANINA ES UN MIELODEPRESOR MUY FUERTE SE TIENEN QUE REALIZAR FRECUENTEMENTE HEMOGRAMAS COMPLETOS DURANTE LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN. SE DEBE SUPERVISAR CUIDADOSAMENTE A LOS PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO.**

Las cifras de leucocitos y plaquetas continúan disminuyendo después de suspender el tratamiento, por lo que, ante el primer signo de una caída anormalmente grande de estas cifras, el tratamiento debe suspenderse temporalmente.

#### **Síndrome de Lesch-Nyhan**



Dado que la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa es responsable de la conversión de tioguanina a su metabolito activo, es posible que los pacientes deficientes en esta enzima, como los que padecen el síndrome de Lesch-Nyhan, puedan ser resistentes al fármaco. Se ha demostrado resistencia a la azatioprina (Imuran), que tiene uno de los mismos metabolitos activos que Lanvis, en dos niños con síndrome de Lesch-Nyhan.

### Exposición UV

Los pacientes tratados con Lanvis son más sensibles al sol. La exposición a la luz solar y a la luz ultravioleta debe ser limitada, y se debe recomendar a los pacientes usar ropa protectora y usar un protector solar con un factor de protección alto.

### Intolerancia a la lactosa

A los pacientes con intolerancia a la lactosa se les debe informar de que Lanvis contiene una pequeña cantidad de 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.

### Resistencia cruzada

Generalmente hay una resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina; por lo tanto, no es de esperar que los pacientes con un tumor resistente a una respondan a la otra.

### Excipientes:

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.

### **Fertilidad, Embarazo y lactancia**

#### **Embarazo**

Lanvis, como otros agentes citotóxicos, es potencialmente teratógeno.

El uso de tioguanina debe evitarse durante el embarazo, particularmente durante el primer trimestre. En cualquier caso individual, el posible riesgo para el feto debe equilibrarse con el beneficio esperado para la madre.

Al igual que con toda la quimioterapia citotóxica, se deben tomar precauciones anticonceptivas adecuadas cuando a cualquiera de los miembros de la pareja se le esté administrando tioguanina.

#### **Lactancia**

No existen informes que documenten la presencia de Lanvis o sus metabolitos en la leche materna. Se sugiere que las madres que reciben Lanvis no lacten.

#### **Fertilidad**

Ha habido casos aislados en los que hombres a los que se ha administrado combinaciones de fármacos citotóxicos que incluían Lanvis, engendraron niños con anomalías congénitas.

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

No hay datos del efecto de la tioguanina sobre el rendimiento en conducción de vehículos o la capacidad de operar maquinaria. No puede predecirse un efecto perjudicial sobre estas actividades a partir de la farmacología del medicamento.

### Nuevas reacciones adversas:

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de reacciones adversas: Muy frecuentes  $\geq 1/10$  ( $\geq 10\%$ ), Frecuentes  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$  ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ), Poco frecuentes  $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$  ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ), Raras  $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1000$  ( $\geq 0,01\%$  y  $< 0,1\%$ ), Muy raras  $< 1/10.000$  ( $< 0,01\%$ ).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Efectos secundarios
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Insuficiencia medular (ver sección advertencias y precauciones).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estomatitis, trastorno gastrointestinal.
	Raros	Colitis necrotizante
Trastornos hepato <b>bil</b> iares <sup>a</sup>	Muy frecuentes	Enfermedad venooclusiva hepática: hiperbilirrubinemia, hepatomegalia, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis.
		Hipertensión portal: esplenomegalia, varices esofágicas y trombocitopenia.
	Frecuentes	Elevación de enzimas hepáticas, elevación de la fosfatasa alcalina en sangre y elevación de la gammaglutamiltransferasa, ictericia, fibrosis portal, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis por peliosis.
	Frecuentes	Enfermedad venooclusiva hepática en el tratamiento cíclico a corto plazo.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Raros	Necrosis hepática.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperuricemia (ver sección advertencias y precauciones).
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Hiperuricosuria y nefropatía por uratos (ver sección advertencias y precauciones).

<sup>a</sup>ver descripción de reacciones adversas seleccionadas

## Descripción de determinadas reacciones adversas

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

#### *Trastornos hepatobiliares*

La toxicidad hepática asociada con el daño endotelial vascular se produce con una frecuencia de «muy frecuente» cuando se usa tioguanina en el tratamiento de mantenimiento o en un tratamiento continuo similar a largo plazo, lo cual no se recomienda.

Generalmente presentándose en forma del síndrome clínico de enfermedad venooclusiva hepática (hiperbilirrubinemia, hepatomegalia sensible, aumento de peso debido a la retención de líquidos y ascitis) o signos y síntomas de hipertensión portal (esplenomegalia, trombocitopenia y varices esofágicas). También puede haber elevación de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltransferasa e ictericia. Las características histopatológicas asociadas a esta toxicidad incluyen la esclerosis hepatoportal, la hiperplasia nodular regenerativa, la peliosis hepática y la fibrosis periportal.

Se ha informado sobre la reversión de los signos y síntomas de esta toxicidad hepática al suspender el tratamiento continuo a corto o largo plazo.

**Raros:** Se ha informado de necrosis hepática centrotubular en algunos casos, incluyendo pacientes que reciben quimioterapia combinada, anticonceptivos orales, dosis altas de tioguanina y alcohol.

Se ha informado de los siguientes acontecimientos rara vez: fotosensibilidad, alteraciones electrolíticas, ataxia, erupción cutánea, acúfenos, alteraciones cardiovasculares, sordera y crisis oclógica.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@aspenlatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenlatam.com).

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Nuevas interacciones:

##### Vacunas

No se recomiendan las vacunas con organismos vivos en personas inmunodeprimidas.

##### Otras sustancias mielotóxicas o radioterapia

Durante la administración concomitante de otras sustancias mielotóxicas o radioterapia, aumenta el riesgo de mielodepresión.

##### Alopurinol

El uso concomitante de alopurinol para inhibir la formación de ácido úrico no requiere la reducción de la dosificación de tioguanina, que es necesaria en el caso de la mercaptopurina y la azatioprina.

##### Derivados del aminosalicilato

Dado que existe evidencia in vitro de que los derivados del aminosalicilato (p. ej., olsalacina, meslacina o sulfasalacina) inhiben la enzima TPMT, deben administrarse con precaución a los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con Lanvis.

#### Sobredosis:

##### Síntomas:

El efecto tóxico principal es sobre la médula ósea y es probable que la toxicidad hematológica sea más profunda con una sobredosis crónica que con una sola ingestión de Lanvis.

##### Tratamiento:

Como no existe un antídoto conocido, la situación sanguínea se debe supervisar de cerca y se deben establecer medidas de apoyo generales, junto con una transfusión de sangre apropiada si es necesario. El tratamiento posterior debe ser según lo indicado clínicamente o según lo recomendado por el centro nacional de toxicología, allá donde esté disponible.

#### Propiedades farmacológicas

##### Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico e inmunomodulador/análogo de purina, código ATC: L01BB03

##### Mecanismo de acción

La tioguanina es un análogo sulfidrílico de la guanina y se comporta como un antimetabolito de las purinas. Se activa dando su nucleótido, el ácido tioguanílico.

Los metabolitos de la tioguanina inhiben la síntesis de purina *de novo* y las interconversiones entre nucleótidos purínicos. La tioguanina también se incorpora a los ácidos nucleicos y se afirma que la incorporación de ADN (ácido desoxirribonucleico) contribuye a la citotoxicidad del fármaco.

### Efectos farmacodinámicos

Generalmente hay una resistencia cruzada entre la tioguanina y la mercaptopurina; por lo tanto, no es de esperar que los pacientes con un tumor resistente a una respondan a la otra.

### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

Los estudios con tioguanina radiactiva muestran que los niveles sanguíneos máximos de radiactividad total se alcanzan entre 8 y 10 horas después de la administración vía oral y disminuyen lentamente a partir de entonces. Los estudios posteriores utilizando CLAR han demostrado que la 6-tioguanina es la tiopurina con mayor presencia durante al menos las primeras 8 horas tras la administración intravenosa. Se pueden obtener concentraciones plasmáticas máximas de 61 a 118 nanomoles (nmol)/ml después de la administración intravenosa de 1 a 1,2 g de 6-tioguanina/m<sup>2</sup> de superficie corporal. Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente, siendo las semividas inicial y terminal de 3 y 5,9 horas respectivamente.

Tras la administración oral de 100 mg/m<sup>2</sup>, los niveles máximos medidos por CLAR se producen a las 2-4 horas y se encuentran en el intervalo de 0,03 a 0,94 micromolar (0,03 a 0,94 nmol/ml). Las concentraciones disminuyen por la ingesta concurrente de alimentos (y también por los vómitos).

#### Distribución

Se dispone de datos limitados sobre la distribución de tioguanina en humanos en la literatura científica.

La 6- tioguanina penetra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) después de la administración de una infusión i.v. constante tras dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>/h a lo largo de 24 horas en la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda.

#### Biotransformación

La tioguanina se metaboliza ampliamente *in vivo*. Las cuatro enzimas responsables del metabolismo de la tioguanina son las siguientes: la hipoxantina-(guanina)-fosforribosiltransferasa (H(G)PRT), que convierte la tioguanina en monofosfato de tioguanosina (6-TGMP), que se metaboliza adicionalmente por las proteínas cinasas en las sustancias activas. nucleótidos de tioguanina (6-TGN); la TPMT, que convierte la tioguanina en 6-metiltioguanina (6-MTG, metabolito inactivo) así como el 6-TGMP en 6-metil-TGMP (un metabolito inactivo) y la xantina oxidasa (XDH o XO) y la aldehído oxidasa (AO), las cuales también convierten la tioguanina en metabolitos inactivos. La tioguanina es inicialmente desaminada por la guanina-desaminasa (GDA) para formar 6-tioxantina (6-TX) y esta se convierte en un sustrato para la formación catalizada por XDH del ácido 6-tioico (6-TUA).

#### **Variante NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)**

Estudios recientes indican que existe una fuerte asociación entre la variante de NUDT15 NUDT15 c.415C> T [p.Arg139Cys] (también conocida como NUDT15 R139C [rs116855232]), que se cree que conduce a la pérdida de la función de la enzima NUDT15, y a una toxicidad mediada por tiopurina, como leucopenia y alopecia. La frecuencia de NUDT15 c.415C> T

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tiene una variabilidad étnica de 9,8 % en asiáticos orientales, 3,9 % en hispanoamericanos, 0,2% en europeos y 0.0% en africanos, lo que indica un mayor riesgo para la población asiática. Los pacientes que son homocigotos para la variante de NUDT15 (alelos de riesgo NUDT15 T) tienen un riesgo excesivo de toxicidad por tiopurina en comparación con los homocigotos C.

Las dosis reducidas de tiopurina para los pacientes que portan las variantes de NUDT15 pueden disminuir su riesgo de toxicidad. Por lo tanto, se debe determinar el análisis genotípico que determina el genotipo NUDT15 para todos los pacientes, incluidos los pacientes pediátricos, antes de iniciar el tratamiento con tiopurina. Se aconseja al médico que prescribe establecer si se requiere una reducción de la dosis en función de la respuesta del paciente al tratamiento, así como su perfil genético.

Los pacientes con variantes en las enzimas NUDT15 y TPMT son significativamente menos tolerantes de tiopurinas que aquellos con alelos de riesgo en solo uno de estos dos genes.

El mecanismo preciso de la toxicidad relacionada con la tiopurina asociada a NUDT15 no se comprende.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Toxicidad reproductiva

Se observó que la administración de tioguanina en ratas embarazadas, a una dosis de 0,3 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos (DMRH) fue altamente tóxica en fetos de ratas pero no en las madres. La naturaleza de los efectos en la viabilidad fetal y el desarrollo fue altamente dependiente del estado de gestación en el momento de la administración de tioguanina.

La administración de Tioguanina antes de la implantación indujo un 75% de la reabsorción fetal y una destrucción completa del 10% de las camadas. Cuando se administró tioguanina en el momento de la implantación, todos los fetos murieron.

Se encontró que tioguanina era teratogénica en ratas a dosis de 0,37 y 0,75 veces la DMRH cuando se administraba en los días doceavos de la gestación (correspondiente al periodo de organogénesis). Ello indujo a una disminución del peso de la placenta y a malformaciones fetales que incluían: i) defectos esqueléticos, ii) hernia ventral, iii) hidrocefalia y, iv) sitio inverso.

##### Genotoxicidad

Tioguanina a dosis de 0,03 y 0,06 veces la DMRH indujo a un incremento significativo dosisdependiente en la frecuencia de eritrocitos policromáticos micronucleados en ratones, indicando que induce a un daño genotóxico in vivo. Estos datos in vivo se soportan por estudios in vitro mostrando que el tratamiento de cultivo celular con tioguanina (a concentraciones de entre 0,01 y 4  $\mu\text{M}$ ) también inducían a un daño de ADN.

A dosis biológicamente relevantes de ultravioleta A (UVA) se generan ROS ("reactive oxygen species", por sus siglas en inglés) en cultivos celulares con ADN sustituido con tioguanina y tioguanina y UVA son sinérgicamente mutagénicos.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Carcinogenicidad**

En vista de su acción sobre el ADN, la tioguanina es potencialmente mutagénica y carcinogénica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir.

#### **3.1.9.4 BATEN 200MG**

Expediente : 48560  
Radicado : 20231252620  
Fecha : 25/09/2023  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada cápsula contiene fluconazol 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios; candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión 7, 04/08/2023, allegada mediante radicado No. 20231252620

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231252620 se solicita aprobación de modificación de dosificación / posología, modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias, modificación de reacciones adversas, modificación de interacciones, Información para prescribir Versión 7, 04/08/2023, para el principio activo fluconazol tableta por 200 mg (Baten®) en la indicación *“Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios; candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia”*. La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

**Nueva dosificación:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis debe basarse en la naturaleza y en la gravedad de la infección fúngica. El tratamiento de infecciones que requieran dosis múltiples deberá continuarse hasta que los parámetros clínicos o las pruebas de laboratorios indiquen que la infección fúngica activa ha remitido. Un período de tratamiento inadecuado puede producir la recurrencia de la infección activa.

**Adultos:**

	Indicaciones	Posología	Duración del tratamiento
Criptococosis	- Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meningea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1er día Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia
Tratamiento de candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1er día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo
	- Candidiasis atrófica crónica - Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg una vez al día 50 mg a 100 mg una vez al día	14 días Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg una vez al día	Período indefinido para los

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.		o 200 mg 3 veces por semana	pacientes con supresión del sistema inmune crónica
Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por Candida	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Dermatomicosis	- Tinea pedis, - Tinea corporis, - Tinea cruris, - Infecciones por Candida	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por Tinea pedis puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- tinea unguium (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas
Profilaxis de la infecciones por Candida en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/mm <sup>3</sup>

## Poblaciones especiales

### Pacientes de edad avanzada

La dosis debe ser ajustada en base a la función renal.

### Pacientes con insuficiencia renal

Fluconazol se excreta predominantemente por la orina como principio activo inalterado. No se requieren ajustes de dosis en la terapia de dosis única. En pacientes (incluyendo a la población pediátrica) con insuficiencia de la función renal que reciban dosis múltiples de fluconazol, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después de esta dosis de carga inicial, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) debe basarse en la siguiente tabla:

Depuración de creatinina (ml/min)	Porcentaje de dosis recomendada
>50	100%
≤50 (sin hemodiálisis)	50%
Pacientes sometidos a hemodiálisis	100% después de cada hemodiálisis

Los pacientes sometidos a hemodiálisis deben recibir el 100% de la dosis recomendada después de cada hemodiálisis; en los días sin diálisis, los pacientes deben recibir una dosis reducida de acuerdo con su aclaramiento de creatinina.

### Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

### Población pediátrica

En la población pediátrica, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día. Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol se administra como una dosis única diaria.

No se ha estudiado la farmacocinética de fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal.

#### Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
- Candidiasis sistémica - Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad.
- Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida.

### Adolescentes (de 12 a 17 años)

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

### Neonatos a término (0 a 27 días)

Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término.

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Neonatos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas
Neonatos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

### Forma de administración

Fluconazol se puede administrar oralmente (cápsulas, polvo para suspensión oral y jarabe) o mediante perfusión intravenosa (solución para perfusión) dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuadas según la edad, el peso y la dosis. La formulación en cápsulas no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños. Están disponibles formulaciones líquidas orales de fluconazol que son más adecuadas en esta población.

Las cápsulas deben tragarse enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

### Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol

### Nuevas precauciones y advertencias:

#### Tinea capitis

Fluconazol no debe ser administrado para la infección por Tinea capitis.

#### Criptococosis

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

#### Micosis endémicas profundas

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

#### Sistema renal

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal.

#### Insuficiencia suprarrenal

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se sabe que ketoconazol provoca insuficiencia suprarrenal; esto también podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones.

#### **Sistema hepatobiliar**

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento. Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave. Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

#### **Sistema cardiovascular**

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de potasio (I<sub>Kr</sub>). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de torsade de pointes en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anomalías electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y torsade de pointes.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con condiciones potencialmente arritmogénicas.

La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada.

#### **Halofantrina**

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina.

#### **Reacciones Dermatológicas**

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con infección por VIH están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones vesiculares o eritema multiforme.

#### Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia.

#### Citocromo P450

Fluconazol es un inhibidor moderado del CYP2C9 y del CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor potente del CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

#### Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

#### Embarazo

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radiohumeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante tres meses o más con dosis altas (400-800 mg al día) de fluconazol debido a la coccidioidomycosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

#### Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única de 150 mg de fluconazol. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de una dosis elevada de fluconazol. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de Fluconazol por parte de la madre, así como cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a Fluconazol o a la afección materna subyacente.

#### Fertilidad

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra. Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y continuar una semana después de la dosis final de fluconazol.

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

No se han realizado estudios sobre los efectos de Fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones que pueden surgir mientras toman Fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

#### **Precaución de excipientes:**

##### **Este medicamento contiene:**

**Cápsulas 150 y 200 mg: Lactosa:** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

**Suspensión oral: Azúcar pulverizada - Sucrosa:** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

**Metilparabeno:** Puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

##### **Nuevas reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Sistema de clasificación por órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto,	Temblor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos			Torsade de pointes , prolongación del intervalo QT	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Colestasis, ictericia, aumento de bilirubina	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Erupción medicamentosa*, urticaria, prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, malestar general, astenia, fiebre		

**\*incluida la erupción medicamentosa fija**

### Población pediátrica

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

### Nuevas interacciones:

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

**Cisaprida:** Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluye torsade de pointes en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

**Terfenadina:** Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardiacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

**Astemizol:** La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada.

**Pimozida:** Aunque no se han realizado estudios in vitro ni in vivo, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada.

**Quinidina:** Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo y casos raros de torsade de pointes. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada.

**Eritromicina:** el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte súbita cardiaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

**El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:**

**Halofantrina:** Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte cardiaca súbita. Esta combinación debe evitarse.

**El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe usarse con precaución:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



**Amiodarona:** La administración concomitante de fluconazol y amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en particular con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:

#### Efecto de otros medicamentos en fluconazol

**Rifampicina:** La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

**Hidroclorotiazida:** En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de varias dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Con un efecto de dicha magnitud, no debería ser necesario modificar la pauta posológica de fluconazol en los sujetos que reciben diuréticos de forma concomitante.

#### Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y 3A4. Fluconazol es además un inhibidor potente de isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibitor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento.

**Alfentanilo:** Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 mcg/kg) en voluntarios sanos, el AUC<sub>10</sub> de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

**Amitriptilina, nortriptilina:** Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

**Amfotericina B:** La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

**Anticoagulantes:** En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico o derivados de la indandiona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante warfarina.

**Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam:** Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

**Carbamazepina:** Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30% tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

**Antagonistas de los canales de calcio:** El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

**Celecoxib:** El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C<sub>max</sub> y el AUC de celecoxib en un 68% y un 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Ciclofosfamida:** El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

**Fentanilo:** Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo.

Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

**Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:** El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiolisis.

**Ibrutinib:** Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden incrementar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reduzca la dosis de ibrutinib a 280 mg una vez al día (2 cápsulas) durante la duración del uso del inhibidor y realice una monitorización clínica del paciente.

**Ivacaftor:** La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1.9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

**Olaparib:** Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, incrementan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.

**Immunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):**

**Ciclosporina:** Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

**Everolimus:** Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

**Sirolimus:** Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

**Tacrolimus:** Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

**Losartan:** Fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, que ocurre durante el tratamiento con losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

**Metadona:** Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** La Cmax y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la Cmax y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINEs que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINEs. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINEs.

**Fenitoína:** Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC<sub>24</sub> de fenitoína del 75% y de la C<sub>min</sub> del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

**Prednisona:** Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses.

Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

**Rifabutina:** Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutina.

**Saquinavir:** Fluconazol aumenta el AUC y la Cmax de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

**Sulfonilureas:** Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

**Teofilina:** En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

**Tofacitinib:** La exposición a tofacitinib se incrementa cuando tofacitinib se administra de manera simultánea con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combinen dichos medicamentos.

**Tolvaptan:** Cuando tolvaptan, un sustrato del CYP3A4, se administran concomitante con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, se incrementa significativamente la exposición a tolvaptan (200% en AUC; 80% en Cmax) con el riesgo de incremento significativo en las reacciones adversas, particularmente la diuresis, deshidratación y fallo renal agudo. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptan debe ser reducida como se indica en la información de prescripción de tolvaptán y el paciente debe ser monitorizado frecuentemente por cualquier reacción adversa asociada con tolvaptán.

**Alcaloides de la vinca:** Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

**Vitamina A:** Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

**Voriconazol:** (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la C<sub>max</sub> y el AUC<sub>T</sub> de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

**Zidovudina:** Fluconazol aumenta la C<sub>max</sub> y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

**Azitromicina:** En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

**Anticonceptivos orales:** Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar información para prescribir versión 7, 04/08/2023, allegada mediante Radicado No. 20231252620.

### 3.1.9.5 ELIQUIS® 2.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS ELIQUIS® 5 MG

Expediente : 20040898 / 20056956  
Radicado : 20231253977 / 20231253983  
Fecha : 26/09/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene apixabán 2,5 mg

Cada tableta recubierta contiene apixabán 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

**Indicaciones:**

**Eliquis® 2.5 mg tabletas recubiertas**

- Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
- Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

**Eliquis® 5 mg**

- Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera.
- Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.

**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 / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir e inserto basados en CDSv \_27Jun2019\_v5.0, allegado mediante radicado No. 20231253977 / 20231253983

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, y aprobación de información de inserto e información para prescribir basados en CDSv \_27Jun2019\_v5.0, allegados mediante Radicado No. 20231253977 / 20231253983, para los productos Eliquis® 2.5 mg tabletas recubiertas y Eliquis® 5 mg, principio activo apixabán, en las indicaciones: *“-Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. -Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera. -Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar”*.

**La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:**

**Nueva dosificación:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía oral. ELIQUIS® puede tomarse con o sin alimentos. Si se olvida tomar una dosis, el paciente debe tomar ELIQUIS® inmediatamente y continuar tomando el medicamento dos veces al día como lo venía realizando.

#### Dosis recomendada

#### Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La dosis recomendada de ELIQUIS® es 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

Para esta indicación en pacientes *con 2 de las siguientes características*, edad mayor o igual a 80 años, peso corporal menor o igual a 60 kg o creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dL (133 micromoles/L), la dosis recomendada de ELIQUIS® es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

#### Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

Para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes adultos sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla, la dosis recomendada es de 2,5 mg tomados vía oral dos veces al día. La dosis inicial debe tomarse de 12 a 24 horas después de la cirugía.

En pacientes sometidos a cirugía de remplazo de cadera, la duración recomendada del tratamiento es de 32 a 38 días.

En pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla, la duración recomendada del tratamiento es de 10 a 14 días.

#### Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

La dosis recomendada de ELIQUIS® para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) es de 10 mg tomados dos veces al día por vía oral durante 7 días, seguidos de 5 mg tomados dos veces al día por vía oral.

La dosis recomendada de ELIQUIS® para la profilaxis de recurrencia de TVP y EP es de 2,5 mg tomados dos veces al día por vía oral después de al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP.

#### Insuficiencia renal

#### Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

No es necesario ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15-29 mL/min) (ver sección 9.3.4). Debido a que la

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

**Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

No se recomiendan ajustes en la dosis en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min, excepto como se describe en la sección 3.1.1. Debido a que no existe ninguna experiencia clínica en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min, no pueden proporcionarse recomendaciones posológicas.

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

**Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar**

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (depuración de creatinina de 15 a 29 mL/min) (ver sección 9.3.4). Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no hay datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática**

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child Pugh A o B). No es necesario realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

ELIQUIS® no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Peso corporal**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

No se requiere ningún ajuste de la dosis.

**Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

**Ver sección Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

**Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

**Sexo**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

**Pacientes pediátricos y adolescentes**

**La eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años aún no se ha establecido. No se encuentran datos disponibles.**

**Pacientes ancianos**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

**No se requiere ajuste de la dosis.**

**Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

**Ver sección Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.**

**Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar**

**No se requiere ningún ajuste de la dosis.**

**Cambio desde o a anticoagulantes parenterales**

**En general, el cambio de tratamiento desde anticoagulantes parenterales a ELIQUIS® (y viceversa) puede realizarse a partir de la siguiente dosis programada.**

**Cambio desde o hacia warfarina u otros antagonistas de vitamina K (AVK)**

**Cuando se cambian pacientes desde warfarina u otro tratamiento con AVK a ELIQUIS®, interrumpa el tratamiento con warfarina o el otro AVK e inicie ELIQUIS® cuando la razón normalizada internacional (RNI) sea menor de 2,0.**

**Cuando se cambia desde ELIQUIS® a tratamiento con warfarina u otro AVK, continúe ELIQUIS® durante 48 horas después de la primera dosis del tratamiento con warfarina u otro AVK.**

**Cirugía y procedimientos invasivos**

**ELIQUIS® debe ser discontinuado por lo menos 48 horas previamente a cirugía electiva o procedimientos invasivos que tengan un riesgo moderado o alto de sangrado no aceptable**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o clínicamente significativo. ELIQUIS<sup>®</sup> se debe discontinuar por lo menos 24 horas antes de cirugía electiva o procedimientos invasivos con un bajo riesgo de sangrado o cuando el sangrado probablemente no sea crítico por su localización y pueda ser fácilmente controlable. Si la cirugía o los procedimientos invasivos no pueden aplazarse, tome las precauciones apropiadas considerando que existe mayor riesgo de hemorragia. Este riesgo de hemorragia debe evaluarse con relación a la urgencia de la intervención. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, generalmente no se requiere la terapia puente anticoagulante durante las 24 a 48 horas después de discontinuar ELIQUIS<sup>®</sup> y previo a la intervención. ELIQUIS<sup>®</sup> debe ser reiniciado después del procedimiento quirúrgico u otros procedimientos tan pronto como sea establecida una hemostasia adecuada.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) pueden iniciar o continuar tomando ELIQUIS<sup>®</sup> mientras son cardiovertidos.

Para pacientes que no han sido tratado previamente con anticoagulantes, por lo menos 5 dosis de ELIQUIS<sup>®</sup> 5 mg dos veces al día [2.5 mg dos veces al día en pacientes que clasifican para una reducción de dosis (ver sección Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular)] deben ser administradas previo a la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada.

Si se requiere cardioversión previa a la administración de 5 dosis de ELIQUIS<sup>®</sup>, una dosis de carga de 10 mg debe ser administrada, seguida de dosis de 5 mg dos veces al día. El régimen de dosificación debe ser reducido a una dosis de carga de 5 mg seguida por 2,5 mg dos veces al día si el paciente cumple el criterio para reducción de dosis (ver sección Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular). La administración de la dosis de carga debe ser por lo menos 2 horas antes de la cardioversión.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Riesgo de hemorragia

Como ocurre con otros anticoagulantes, los pacientes que estén tomando ELIQUIS<sup>®</sup> deben estar bajo observación cuidadosa con relación a signos de hemorragia. Se recomienda utilizar con precaución ELIQUIS<sup>®</sup> en condiciones con mayor riesgo de hemorragia, como, por ejemplo: trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos; enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa; endocarditis bacteriana; trombocitopenia; enfermedades de las plaquetas; antecedentes de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos; hipertensión severa no controlada y cirugía reciente del cerebro, columna vertebral u oftalmológica. ELIQUIS<sup>®</sup> no se recomienda en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante. La administración de ELIQUIS<sup>®</sup> debe interrumpirse si se presenta hemorragia severa.

En caso de complicaciones hemorrágicas, debe interrumpirse el tratamiento e investigar la fuente de la hemorragia. Deberá tomarse en consideración el inicio de tratamiento apropiado, por ejemplo, hemostasia quirúrgica o transfusión de plasma fresco congelado. Si la hemorragia es potencialmente mortal y no puede controlarse por los medios antes indicados, puede considerarse la administración de concentrados del complejo de

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

protrombina (PCC) o del factor recombinante VIIa. Se demostró la reversión de los efectos farmacodinámicos de ELIQUIS® mediante los cambios en el ensayo de generación de trombina, luego de la administración de PCC de 4 factores en sujetos sanos. Sin embargo, no existe experiencia clínica con la utilización de los productos de PCC de 4 factores para revertir el sangrado en individuos que recibieron ELIQUIS®. Actualmente no existe ninguna experiencia con la utilización del factor recombinante VIIa en personas que están recibiendo apixaban.

#### **Interrupción temporal de ELIQUIS®**

La interrupción de los anticoagulantes, incluido ELIQUIS®, durante hemorragia activa, cirugía programada o procedimientos invasivos pone a los pacientes en mayor riesgo de trombosis. Evite interrupciones durante el tratamiento y si por alguna razón debe interrumpirse temporalmente la anticoagulación con ELIQUIS®, reinicie el tratamiento tan pronto como sea posible.

#### **Insuficiencia renal**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

Debido a que existe experiencia clínica limitada en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min y no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban, no se recomienda en estos pacientes.

**Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

No existen datos en pacientes sometidos a diálisis; por consiguiente, ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.

**Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar**

Debido a que la experiencia clínica existente en pacientes con depuración de creatinina <15 mL/min es limitada, y que no existen datos en pacientes sometidos a diálisis, apixaban no se recomienda en estos pacientes.

#### **Insuficiencia hepática**

ELIQUIS® no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección 9.3.5).

ELIQUIS® puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

**Interacción con inhibidores fuertes del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y glucoproteína P (Gp-P)**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**ELIQUIS® puede administrarse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento sistémico concomitante con inhibidores fuertes de Citocromo P450 (CYP3A4) y glicoproteína P (Gp-P), como por ejemplo antimicóticos del tipo azol (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden aumentar al doble la exposición a apixaban (ver sección 6).**

#### **Interacción con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

**La utilización concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (por ejemplo, rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se administre ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P.**

**Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

**La administración concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (p.ej. rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Debe tenerse precaución cuando se coadministra ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P.**

**Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar**

**La administración concomitante de ELIQUIS® con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (p.ej. rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede conllevar a una reducción aproximada del 50% en la exposición a apixaban. Para el tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, ELIQUIS® no se recomienda en pacientes que reciben un tratamiento sistémico concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P (ver sección 6). Para la profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, se debe tener precaución al coadministrar ELIQUIS con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P.**

**Interacción con otros medicamentos que afectan la hemostasia**

**La utilización concomitante de ELIQUIS® con antiplaquetarios aumenta el riesgo de hemorragia.**

**Debe tenerse cuidado si los pacientes se tratan concomitantemente con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES), incluido el ácido acetilsalicílico (ASA por sus siglas en inglés). No se recomienda utilizar concomitantemente con ELIQUIS® otros inhibidores de la agregación de las plaquetas u otros antitrombóticos luego de cirugías.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con fibrilación auricular y una condición que justifique monoterapia o terapia dual antiplaquetaria, deberá realizarse una cuidadosa evaluación de los posibles beneficios con relación a los posibles riesgos antes de combinar esta terapia con ELIQUIS<sup>®</sup>. En un estudio clínico de pacientes con fibrilación auricular la utilización concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor por el tratamiento con apixaban de 1,8% por año a 3,4% por año y aumentó el riesgo de hemorragia bajo tratamiento con warfarina de 2,7% por año a 4,6% por año. En este ensayo clínico, la utilización de terapia antiplaquetaria dual concomitantemente con apixaban fue limitada (2,3%).

Un ensayo clínico incluyó pacientes con fibrilación auricular que tenían síndrome coronario agudo (SCA) y / o se sometieron a intervención coronaria percutánea (PCI, por sus siglas en inglés) y un período de tratamiento planificado con un inhibidor P2Y12, con o sin ASA, y anticoagulante oral (apixaban o AVK) durante 6 meses. El riesgo de hemorragia ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis, por sus siglas en inglés) mayor o CRNM (clínicamente relevante no mayor) fue significativamente menor en los sujetos tratados con apixaban (24.7% por año) en comparación con los sujetos tratados con AVK (35.8% por año). El uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia ISTH mayor o CRNM de 21.0% por año a 40.5% por año cuando esta se agrega a la anticoagulación (ya sea apixaban o AVK) además del inhibidor P2Y12. Específicamente, el uso concomitante de ASA aumentó el riesgo de hemorragia mayor o CRNM en sujetos tratados con apixaban de 16.4% por año a 33.1% por año y aumentó el riesgo de hemorragia en sujetos tratados con AVK de 26.1% por año a 48.4% por año.

En un ensayo clínico con pacientes con síndrome coronario postagudo de alto riesgo sin fibrilación atrial, caracterizados por múltiples comorbilidades cardíacas y no cardíacas, que recibieron ácido acetilsalicílico o la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, se reportó un aumento significativo en el riesgo de hemorragia para apixaban comparado con placebo.

#### **Anestesia o punción intradural/epidural**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

Cuando se utiliza anestesia neuroaxial (anestesia intradural/epidural) o punción intradural/epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas están en riesgo de desarrollar un hematoma epidural o intradural que puede conllevar a parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos puede aumentar por la utilización postoperatoria de catéteres epidurales permanentes o la utilización concomitante de medicamentos que afectan la hemostasia. Los catéteres epidurales o endotraqueales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la primera dosis de ELIQUIS<sup>®</sup>. El riesgo puede también aumentar con la punción traumática o repetida intradural o epidural. Los pacientes deben monitorearse frecuentemente para determinar la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las piernas, disfunción del intestino o la vejiga). Si se observa compromiso neurológico, se requiere diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención central, el médico debe considerar el posible

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**beneficio con relación al riesgo en pacientes anticoagulados o en pacientes que se van a anticoagular para tromboprofilaxis.**

### **Cirugía de fractura de cadera**

**Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera**

**Apixaban no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera para evaluar la eficacia y seguridad en estos pacientes. Por lo tanto, el tratamiento con ELIQUIS® no se recomienda en estos pacientes.**

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### **Embarazo.**

**Existen datos limitados sobre la utilización de apixaban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos e indirectos con relación a toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar apixaban durante el embarazo.**

#### **Lactancia.**

**Se desconoce si apixaban o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. Los datos disponibles en los animales han demostrado eliminación de apixaban en la leche. No se puede excluir un riesgo para los neonatos y lactantes.**

**Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de realizar el tratamiento con apixaban.**

#### **Fertilidad.**

**Los estudios en animales administrados directamente con apixaban no mostraron efectos sobre la fertilidad.**

### **Uso pediátrico**

**No se ha establecido aun la eficacia y seguridad de ELIQUIS® en niños menores de 18 años de edad. No se tienen datos disponibles.**

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

**ELIQUIS® no tiene influencia o ésta es insignificante sobre la capacidad para conducir y operar máquinas.**

### **Pacientes con prótesis valvulares cardíacas**

**No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ELIQUIS® en pacientes con prótesis valvulares cardíacas, con o sin fibrilación auricular. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ELIQUIS® en estas circunstancias.**

**EP aguda en pacientes hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar**

## Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

No está recomendado iniciar ELIQUIS® como una alternativa a la heparina no fraccionada para el tratamiento inicial de pacientes con EP que presentan inestabilidad hemodinámica o que pueden recibir trombólisis o embolectomía pulmonar.

### Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), como ELIQUIS® en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les ha diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse con mayores tasas de eventos trombóticos recurrentes en comparación con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ELIQUIS® en esta población.

### Información de los excipientes

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

### Nuevas reacciones adversas:

### Experiencia clínica

#### Profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera

La seguridad de apixaban se ha evaluado en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III que incluyeron 5.924 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día que se sometieron a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores (de remplazo electivo de cadera o rodilla) tratados por hasta 38 días.

En total, el 11% de los pacientes tratados con apixaban 2,5 mg dos veces al día experimentaron reacciones adversas. Como sucede con otros anticoagulantes, la hemorragia puede ocurrir durante el tratamiento con apixaban en presencia de factores de riesgo asociados como lesiones dadas a hemorragia. Las reacciones adversas comunes fueron anemia, hemorragia, contusión y náuseas. Las incidencias generales de reacciones adversas de hemorragia, anemia y anormalidades de las transaminasas (por ejemplo, concentraciones de alanina aminotransferasa) fueron numéricamente menores en pacientes bajo apixaban comparadas con enoxaparina en estudios de fase II y fase III en cirugía electiva de remplazo de cadera y rodilla. Las reacciones adversas deben interpretarse dentro del entorno quirúrgico.

Como ocurre con cualquier anticoagulante, la utilización de ELIQUIS® puede estar asociada con un aumento en el riesgo de hemorragia oculta o evidente de cualquier tejido

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



u órgano, que puede llevar a anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y severidad variarán de acuerdo con la ubicación y el grado o nivel de la hemorragia (ver secciones 5.1 y 10).

Las reacciones adversas en un estudio de fase II y en tres estudios de fase III se presentan en la Tabla I clasificadas por sistema orgánico (MedDRA) y por frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas debidas al tratamiento presentadas en pacientes después de cirugía ortopédica

Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
Anemia (incluida anemia postoperatoria y hemorrágica y parámetros respectivos de laboratorio)	Trombocitopenia (incluidas disminuciones del recuento de plaquetas)	
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>		
		Hipersensibilidad
<b>Trastornos oculares</b>		
		Hemorragia ocular (incluida hemorragia de la conjuntiva)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hemorragia (incluidos hematoma y hemorragia vaginal y uretral)	Hipotensión (incluida hipotensión durante el procedimiento)	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
	Epistaxis	Hemoptisis
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Náuseas	Hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), hematoquecia	Hemorragia rectal, hemorragia gingival
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
	Aumento de transaminasas (incluida aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamilttransferasa, pruebas de la función hepática anormales,	

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la bilirrubina sanguínea	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
		Hemorragia muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	Hematuria (incluidos parámetros respectivos de laboratorio)	
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>		
Contusión	Hemorragia después del procedimiento (incluido hematoma postprocedimiento, hemorragia de la herida, hematoma en el sitio de punción del bazo y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de incisión (incluido hematoma en el sitio de incisión), hemorragia durante la operación	

### Prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular

La seguridad de apixaban se evaluó en los estudios ARISTOTLE y AVERROES, que incluyeron 11284 pacientes expuestos a apixaban 5 mg dos veces al día y 602 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día. Las exposiciones a apixaban fueron mayores o iguales de 12 meses para 9375 pacientes y mayores o iguales de 24 meses para 3369 pacientes en los dos estudios. En el estudio ARISTOTLE, la duración media de la exposición fue 89,2 semanas para apixaban y 87,5 semanas para warfarina; el total de pacientes año expuestos fue 15534 para apixaban y 15184 para warfarina. En el estudio AVERROES, la duración media de la exposición fue aproximadamente 59 semanas en ambos grupos de tratamiento; el total de pacientes año expuestos fue 3193 para apixaban y 3150 para Acido Acetil Salicílico (ASA).

La tasa total de retiro debido a reacciones adversas fue 1,8% para apixaban y 2,6% para warfarina en el estudio ARISTOTLE, y 1,5% para apixaban y 1,3% para ASA en el estudio AVERROES. La incidencia total de reacciones adversas relacionadas con hemorragia fue numéricamente menor en los pacientes bajo tratamiento con apixaban en comparación con los tratados con warfarina en el estudio ARISTOTLE (24,3% vs 31,0%) y fue similar en

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes bajo tratamiento con apixaban comparados con ASA en el estudio AVERROES (9,6% vs 8,5%).

Las reacciones adversas en los estudios ARISTOTLE y AVERROES se enumeran en la Tabla 2 por clasificación de sistema de órganos (MedDRA) y por frecuencia. Las asignaciones de frecuencia en la Tabla 2 se basan principalmente en las frecuencias observadas en el estudio ARISTOTLE. Las reacciones adversas observadas en el estudio AVERROES fueron consistentes con las del estudio ARISTOTLE.

Tabla 2: Reacciones Adversas Debidas al Tratamiento en Pacientes con FANV

Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco Frecuentes ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )
<b>Trastornos del Sistema Inmunitario</b>		
	Hipersensibilidad (incluida hipersensibilidad medicamentosa como exantema cutáneo y reacción anafiláctica como edema alérgico)	
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>		
	Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraneales o intraespinales (incluido hematoma subdural, hemorragia subaracnoide y hematoma espinal)	
<b>Trastornos Oculares</b>		
Hemorragia Ocular (incluida hemorragia conjuntival)		
<b>Trastornos Vasculares</b>		
Otras hemorragias, hematomas	Hemorragia Intrabdominal	
<b>Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia de las vías respiratorias (incluida hemorragia alveolopulmonar, hemorragia laríngea y hemorragia faríngea)
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>		
Hemorragia Gastrointestinal (incluida hematemesis y melena),	Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal	Hemorragia Retroperitoneal

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco Frecuentes ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )
hemorragia rectal, sangrado gingival		
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b>		
Hematuria		
<b>Trastornos del Sistema Reproductor y de las Mamas</b>		
	Hemorragia vaginal anormal, hemorragia urogenital	
<b>Trastornos General y Condiciones en el Sitio de Administración</b>		
	Sangrado en el sitio de aplicación	
<b>Investigaciones</b>		
	Positivo oculto en sangre	
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>		
Contusión	Hemorragia Traumática, hemorragia postprocedimiento, hemorragia en el sitio de incisión	

### Tratamiento y profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

La seguridad de apixaban se evaluó en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT, que incluyeron 2676 pacientes expuestos a apixaban 10 mg dos veces al día, 3359 pacientes expuestos a apixaban 5 mg dos veces al día y 840 pacientes expuestos a apixaban 2,5 mg dos veces al día. La duración media de la exposición a apixaban fue de 154 días y la de la exposición a enoxaparina/warfarina fue de 152 días en el estudio AMPLIFY. En el estudio AMPLIFY-EXT, la duración media de la exposición a apixaban fue de aproximadamente 330 días y la de la exposición al placebo fue de 312 días.

En el estudio AMPLIFY, las reacciones adversas relacionadas con hemorragia ocurrieron en 417 (15,6%) de los pacientes tratados con apixaban en comparación con 661 (24,6%) de los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina. La tasa de interrupción debido a casos de hemorragia fue del 0,7% en los pacientes tratados con apixaban en comparación con el 1,7% en los pacientes tratados con enoxaparina/warfarina del estudio AMPLIFY.

En el estudio AMPLIFY-EXT, las reacciones adversas relacionadas con hemorragia ocurrieron en 219 (13,3%) de pacientes tratados con apixaban en comparación con 72 (8,7%) de los pacientes tratados con placebo. La tasa de interrupción debido a casos de hemorragia fue de aproximadamente el 1% en los pacientes tratados con apixaban comparado con el 0,4% en aquellos pacientes del grupo placebo del estudio AMPLIFY-EXT.

Las reacciones adversas frecuentes (31%) fueron la hemorragia gingival, epistaxis, contusión, hematuria, hematoma y menorragia.

Las reacciones adversas en los estudios AMPLIFY y AMPLIFY-EXT se enumeran en la Tabla 3 por clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas debidas al tratamiento presentadas en pacientes con trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a < /1000)
<b>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</b>		
		Anemia hemorrágica, diátesis hemorrágica, hematoma espontáneo
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
		Hemorragia cerebral, accidente hemorrágico
<b>Trastornos oculares</b>		
	Hemorragia conjuntival	Hemorragia ocular, hemorragia retiniana, hemorragia escleral, hemorragia vítrea
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
		Hemorragia del oído
<b>Trastornos cardíacos</b>		
		Hemorragia pericárdica
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hematoma		Hemorragia, hematoma intrabdominal, shock hemorrágico
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Epistaxis	Hemoptisis	Hemorragia alveolar pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Sangrado gingival	Hemorragia rectal, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, hemorragia gastrointestinal, hematemesis	Melena, hemorragia anal, hemorragia de úlcera gástrica, hemorragia bucal, hematoma de la pared abdominal, síndrome Mallory-Weiss, hemorragia gástrica, hemorragia por úlceras pépticas, hemorragia del intestino delgado
<b>Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos</b>		
	Equimosis, hemorragia cutánea	Petequia, púrpura, mayor tendencia a sangrar,

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a < /1000)
		ampolla de sangre, hemorragia por úlcera de piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
		Hemorragia muscular
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Hematuria		Hemorragia del tracto urinario
<b>Trastornos del sistema reproductor y de las mamas</b>		
Menorragia	Hemorragia vaginal, metrorragia	Menometrorragia, hemorragia uterina, hemorragia genital, hematoma de mama, hematospermia, hemorragia posmenopáusica
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>		
	Hematoma en el lugar de la inyección, hematoma en lugar de punción del vaso	Hemorragia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la infusión
<b>Investigaciones</b>		
	Presencia de sangre en la orina, examen de orina positivo oculto para sangre	Sangre oculta, examen de orina positivo para glóbulos rojos
<b>Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>		
Contusión	Hemorragia de la herida, hemorragia posterior al procedimiento, hematoma traumático	Hematoma periorbital, pseudoaneurisma vascular, hematoma subcutáneo, hematoma del procedimiento, hematoma posterior al procedimiento, hematuria posterior al procedimiento, hematoma extradural, hematoma renal, hemorragia subdural

**Nuevas interacciones:**

**Efecto de otros medicamentos sobre apixaban**

**Inhibidores de CYP3A4 y Gp-P**

La coadministración de apixaban con ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo aumento del doble del ABC promedio de apixaban y un aumento de 1,6 veces de la  $C_{max}$  promedio de apixaban. No se requiere ningún ajuste de

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

apixaban cuando se administra concomitantemente con ketoconazol, sin embargo, apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos del tipo azol como por ejemplo ketoconazol u otros inhibidores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (ver sección 5.5).

Se espera que los ingredientes activos que no se consideran inhibidores fuertes de CYP3A4 y glicoproteína P (por ejemplo, diltiazem, naproxeno, claritromicina, amiodarona, verapamilo, quinidina) aumenten la concentración plasmática de apixaban a un menor grado. No se requiere ajuste de dosis para apixaban cuando es administrado con agentes que no son inhibidores fuertes tanto del CYP3A4 como del Gp-P. Por ejemplo, diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado de CYP3A4 y débil de Gp-P, produjo un aumento de 1,4 veces en la ABC promedio y de 1,3 veces en la  $C_{max}$  de apixaban. Naproxeno (dosis única de 500 mg), un inhibidor de Gp-P pero no inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y  $C_{max}$  promedio de apixaban, respectivamente.

Claritromicina (500 mg, dos veces al día), un inhibidor de Gp-P e inhibidor fuerte del CYP3A4, lleva a un incremento de 1,6 veces y 1,3 veces en la ABC y  $C_{max}$  respectivamente.

#### Inductores de CYP3A4 y Gp-P

La coadministración de apixaban con rifampina, un inductor fuerte de CYP3A4 y Gp-P, produjo una disminución aproximada de 54% y 42% en la ABC y  $C_{max}$  promedio de apixaban, respectivamente. La utilización concomitante de apixaban con otros inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la Hierba de San Juan) puede también reducir las concentraciones plasmáticas de apixaban. No se requiere ningún ajuste de la dosis de apixaban durante el tratamiento concomitante con dichos agentes, para la profilaxis postoperatoria de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía de remplazo de rodilla o cadera o para la prevención de ACV y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular, sin embargo, los inductores fuertes de CYP3A4 y de Gp-P deben coadministrarse con precaución.

Para el tratamiento de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, no se recomienda el tratamiento concomitante con inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P. Para la profilaxis de recurrencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, se deben coadministrar con precaución los inductores fuertes de CYP3A4 y Gp-P.

#### Anticoagulantes, inhibidores de agregación de plaquetas y AINES

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con apixaban (dosis única de 5 mg) se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa.

Las interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas no fueron evidentes en pacientes sanos cuando apixaban se coadministró con ácido acetilsalicílico 325 mg una vez al día.

Apixaban coadministrado con clopidogrel (75 mg una vez al día), con la combinación de clopidogrel 75 mg y ácido acetilsalicílico 162 mg una vez al día, o con prasugrel (60 mg seguidos de 10 mg una vez al día) en estudios de fase 1 no mostró ningún aumento relevante en el tiempo de hemorragia, o inhibición adicional de la agregación de plaquetas comparado con la administración de agentes antiplaquetarios sin Apixaban. El aumento de las pruebas de coagulación (PT, RNI y aPTT) fueron consistentes con los efectos de Apixaban solamente.

Naproxeno (500 mg), un inhibidor de Gp-P, produjo en pacientes sanos un aumento 1,5 veces y 1,6 veces en la ABC y  $C_{max}$  promedio de apixaban, respectivamente. Aumentos correspondientes en las pruebas de coagulación fueron observados para apixaban. Ningún cambio fue observado en el efecto de naproxeno sobre la agregación de plaquetas inducidas por el ácido araquidónico y ninguna prolongación clínicamente relevante del tiempo de hemorragia fue observado después de la administración concomitante de apixaban y naproxeno.

Los pacientes de FANV con SCA y/o sometidos a PCI pueden ser tratados con ELIQUIS<sup>®</sup> en combinación con agentes antiplaquetarios.

A pesar de estos hallazgos, ELIQUIS<sup>®</sup> debe utilizarse con precaución cuando se coadministra con AINES (incluido ácido acetilsalicílico) o inhibidores de P2Y12 debido a que estos medicamentos típicamente aumentan el riesgo de hemorragia.

No se recomienda la utilización concomitante de ELIQUIS<sup>®</sup> con otros agentes asociados con hemorragia seria, como por ejemplo: heparina no fraccionada y derivados de la heparina (incluidas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), oligosacáridos inhibidores del factor Xa (por ejemplo fondaparinux), inhibidores directos de trombina II (por ejemplo desirudin), agentes trombolíticos, antagonistas de receptores GPIIb/IIIa, dipyridamol, dextrano, sulfpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada se puede administrar a dosis necesarias para mantener un catéter para vena central o arterial permeable.

#### Otros tratamientos concomitantes

Ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente relevante se observó cuando apixaban se coadministraba con atenolol o famotidina. La coadministración de apixaban 10 mg con atenolol 100 mg no presentó efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de apixaban. Después de la administración simultánea de los dos medicamentos, la ABC y  $C_{max}$  promedio de apixaban fueron 15% y 18% menores que cuando se administraban solos. La administración de apixaban 10 mg con famotidina 40 mg no tuvo ningún efecto sobre la ABC o  $C_{max}$  de apixaban.

#### Parámetros de laboratorio

Las pruebas de coagulación (por ejemplo, PT, RNI y aPTT) se afectan de la manera esperada por el mecanismo de acción de apixaban (ver sección 9.2). Los cambios observados en estas pruebas de coagulación a las dosis terapéuticas previstas son pequeños y están sujetos a gran variabilidad.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



## Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

## Efectos de apixaban sobre otros medicamentos

Los estudios *in vitro* de apixaban no mostraron ningún efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 (CI<sub>50</sub>>45 µM) y un efecto inhibitorio débil sobre la actividad de CYP2C19 (CI<sub>50</sub>>20 µM) a concentraciones que son significativamente mayores que las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes. Apixaban no indujo CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 hasta una concentración de 20 µM. Por lo tanto, no se espera que apixaban altere la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que se metabolizan por estas enzimas. Apixaban no es un inhibidor significativo de Gp-P.

En estudios realizados en pacientes sanos, como se describe a continuación, apixaban no alteró significativamente la farmacocinética de digoxina, naproxeno o atenolol.

**Digoxina:** La coadministración de apixaban (20 mg una vez al día) y digoxina (0,25 mg una vez al día), un sustrato de Gp-P, no afectó las ABC o C<sub>max</sub> de digoxina. Por lo tanto, apixaban no inhibe el transporte de sustancias mediadas por Gp-P.

**Naproxeno:** La coadministración de dosis única de apixaban (10 mg) y naproxeno (500 mg), un AINE utilizado comúnmente, no presentó ningún efecto sobre la ABC o C<sub>max</sub> de naproxeno.

**Atenolol:** La coadministración de una única dosis de apixaban (10 mg) y atenolol (100 mg), un betabloqueante común, no alteró la farmacocinética de atenolol.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar información para prescribir e inserto basados en CDSv \_27Jun2019\_v5.0, allegado mediante Radicado No. 20231253977 / 20231253983.

### 3.1.9.6 GAMABENCENO PLUS CREMA

Expediente : 37514  
Radicado : 20231253965  
Fecha : 26/09/2023  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada 100 g de crema contienen permetrina 5 g

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones:  
Escabiosis

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión 4, 10/02/2021, allegada mediante radicado No. 20231253965
- Ficha médica Versión 4, 10/02/2021, allegada mediante radicado No. 20231253965

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas y aprobación de inserto e información para prescribir Versión 4, 10/02/2021, allegados mediante Radicado No. 20231253965, para el producto Gamabenceno plus crema, principio activo permetrina, en la indicación: “Escabiosis”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información:

**Nueva dosificación:**

**POSOLOGIA Y MODO DE USO:**

Aplicar en toda la superficie corporal, del cuello a los pies. No aplicar alrededor de los ojos. Dejar actuar por 8-14 horas; bañarse con agua y jabón para retirar el medicamento. Simultáneamente deben tratarse todos los contactos familiares, para evitar el riesgo de reinfestaciones. La ropa de los pacientes y los contactos debe lavarse y plancharse en caliente. Si la crema es removida durante el tratamiento debe reaplicarse en las áreas donde se requiera. La mayoría de individuos se curan con la primera aplicación, de ser necesaria una segunda aplicación realizarlo 14 días después.

Puede experimentarse un prurito persistente después del tratamiento, pero ello no es una indicación para volver a tratar.

Los niños de 2 meses a 2 años deben ser tratados bajo supervisión médica.

Adultos y niños mayores de 12 años de edad hasta 30 g del tubo puede ser usado en una sola aplicación.

No utilizar más de 60 g en total.

No aplicar cerca de los ojos, si accidentalmente el producto cae en ellos, deben lavarse con abundante agua.

**Nuevas contraindicaciones:**

**CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. No utilizar en pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, ni sobre quemaduras o heridas de la piel.

Su uso durante el embarazo, lactancia y niños debe hacerse bajo instrucción y control médico. No usar en niños menores de 2 meses.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### PRECAUCIONES:

Evítese el contacto con los ojos, nariz, boca o vagina. En caso de ingestión accidental o malestar acuda inmediatamente al médico (si es posible muéstrele el empaque). Los artículos y ropas de uso personal y de cama deben ser lavados con agua caliente y planchados a la máxima temperatura posible.

No aplicar cerca de los ojos Si accidentalmente el producto cae en ellos, deben lavarse con abundante agua.

La sarna se acompaña frecuentemente de prurito, edema y eritema. El tratamiento con Gamabenceno® puede exacerbar estos síntomas temporalmente.

Debe advertirse a los pacientes que el picor y el eritema pueden aparecer después de la aplicación de Gamabenceno® y también advertirles que si la irritación persiste deberán consultar a su médico.

El prurito asociado con la sarna normalmente no se considera una indicación para repetir el tratamiento porque es una reacción de hipersensibilidad del huésped al ácaro y puede durar varias semanas a pesar del éxito del tratamiento.

En caso de hipersensibilidad a los crisantemos o a otras especies de la familia de las compuestas, el tratamiento con permetrina solo se debe administrar si está estrictamente indicado.

##### Precauciones de Excipientes:

**Alcohol cetosteárilico y estearílico:** Este medicamento puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

Este medicamento contiene Propilparabeno y Metilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

**Butilhidroxianisol:** Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel como dermatitis por contacto o irritación de los ojos y membrana mucosa.

**Vaselina:** Se recomienda a los profesionales de la salud que, al prescribir, recomendar, dispensar, vender o aplicar productos emolientes informen a los pacientes indicar no fumar, ni acercarse a las llamas, ya que la ropa o la ropa de cama que ha estado en contacto con esta crema o una piel tratada con emolientes puede rápidamente encender.

Tener en cuenta que lavar la ropa o la tela a altas temperaturas puede reducir la acumulación de emolientes, pero no eliminarla por completo.

##### Embarazo y Lactancia

Se desconoce si la Permetrina se elimina en la leche materna, sin embargo, se recomienda suspender la lactancia durante el tratamiento. No existen estudios adecuadamente controlados con el uso de Permetrina en embarazadas; aunque las experiencias realizadas en animales no han evidenciado daño fetal, el uso de Gamabenceno Plus Crema estará restringido a aquellas pacientes en quienes a juicio del médico sea absolutamente necesario practicar el tratamiento. Mayores de dos meses a menores de 2 años el tratamiento debe estar bajo supervisión médica.

**Efectos sobre la capacidad para conducir maquinaria:** No presenta ningún riesgo sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

##### Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### REACCIONES ADVERSAS:

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

Las reacciones adversas que podrían producirse se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia, de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $\geq 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Se han dado casos de pacientes con prurito y/o irritación que ha perdurado durante dos semanas. En el caso de que durase más tiempo habría que consultar con el médico que estableció el tratamiento.

#### Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

##### *Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:*

- Muy frecuentes: quemazón y picores transitorios inmediatamente después de la aplicación, en el 10% de los pacientes y prurito en distintos momentos después de la aplicación en el 7% de los pacientes. Eritema, entumecimiento y hormigueo en el 1-2% de pacientes.

##### *Trastornos del sistema nervioso:*

- Frecuentes: parestesia. En raras ocasiones, aunque la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles, se ha informado de la aparición de dificultad respiratoria o un episodio asmático en pacientes susceptibles.

#### TOXICIDAD

6 bioensayos de carcinogenicidad fueron evaluados con la permetrina: 3 en rata y 3 en ratón. No se ha observado ninguna tumorigenicidad en los estudios con rata. Sin embargo, en el caso de los ratones se observó un incremento en adenomas pulmonares (un tumor benigno común en ratones). En uno de estos estudios hubo una incidencia creciente de carcinomas en las células alveolares pulmonares y adenomas benignos hepáticos sólo en ratones hembra, cuando la permetrina fue administrada junto con su comida a una concentración de 5.000 ppm. Ensayos de mutagenicidad que dan datos correlativos apropiados para interpretar resultados de los bioensayos de carcinogenicidad en roedores fueron negativos. La permetrina no demuestra ninguna evidencia de potencial mutagénico en una serie de estudios de toxicidad genéticos ni in vivo ni in vitro.

La Permetrina no poseía ningún efecto adverso en la función reproductora a una dosis de 180 mg/kg/día suministrada por vía oral en el estudio de la tercera generación en rata.

Finalmente, la Sala recomiendo aprobar la información para prescribir Versión 4, 10/02/2021 y la Ficha médica (inserto) Versión 4, 10/02/2021, allegada mediante Radicado No. 20231253965.

#### 3.1.9.7 BOSULIF® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS BOSULIF® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20100516 / 20112120  
Radicado : 20231255902 / 20231255913  
Fecha : 28/09/2023  
Interesado : Pfizer S.A.S.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene bosutinib monohidrato equivalente a bosutinib 100 mg

Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente a bosutinib 500 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

**Indicaciones:**

- Bosulif® 100 mg tabletas recubiertas

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

- Bosulif® 500 mg tabletas recubiertas

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

**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 / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDSv.18.0+19.0 del 25-Ene-2023, allegado mediante radicado No. 20231255902 / 20231255913
- Información para prescribir versión CDSv.18.0+19.0 del 25-Ene-2023, allegado mediante radicado No. 20231255902 / 20231255913

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20231255902 / 20231255913 se solicita modificación de dosificación, precauciones y advertencias, reacciones adversas, inserto e información para prescribir versión CDSv.18.0+19.0 del 25-Ene-2023 para bosutinib tabletas por 100 y 500 mg (Bosulif®) en la indicación “...tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo”.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Nueva dosificación:**

**Posología y método de administración**

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos.

Los pacientes deben tomar la dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora todos los días.

En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

#### Escalonamiento de la dosis

En estudios clínicos de pacientes adultos con LMC Ph+, se permitió el escalonamiento de la dosis por incrementos de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día en pacientes que no obtuvieron una respuesta hematológica, citogenética o molecular y que no tuvieron reacciones adversas de Grado 3 o mayores a la dosis de inicio recomendada.

#### Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas

##### *Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas no hematológicas*

**Si aparece toxicidad no hematológica moderada o grave, clínicamente significativa, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a una dosis reducida en 100 mg tomada una vez al día. Si resulta adecuado desde el punto de vista clínico, puede plantearse ir aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis previa a la reducción de dosis tomada una vez al día. Se han utilizado dosis inferiores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.**

**Transaminasas hepáticas elevadas:** Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas  $>5 \times$  límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a  $\leq 2,5 \times$  LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas  $\geq 3 \times$  LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina  $>2 \times$  LSN y niveles de fosfatasa alcalina  $<2 \times$  LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib.

**Diarrea:** Para diarrea de grado 3/4<sup>1</sup>, (incremento  $\geq 7$  evacuaciones/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado  $\leq 1$ .

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y una vez resuelta la toxicidad se puede reanudar el tratamiento a una dosis reducida por 100 mg tomada una vez al día. Si fuera clínicamente apropiado, se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez al día (dosis inicial). Se han utilizado dosis menores a 300 mg/día en pacientes; sin embargo, no se ha establecido la eficacia.

##### *Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas hematológicas*

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 1).

Tabla 1. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia

<p>ANC<sup>a</sup> &lt;1,0 × 10<sup>9</sup>/L</p> <p>o</p> <p>Plaquetas &lt;50 × 10<sup>9</sup>/L</p>	<p>Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC ≥1,0 × 10<sup>9</sup>/L y las plaquetas ≥50 × 10<sup>9</sup>/L.</p> <p>Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante &gt;2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg tras la recuperación y reanude el tratamiento.</p> <p>Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg adicionales tras la recuperación y reanude el tratamiento.</p> <p>Se han utilizado dosis menores a 300 mg/día en pacientes, sin embargo, no se ha establecido la eficacia.</p>
---	---

<sup>a</sup> Recuento absoluto de neutrófilos

#### Población pediátrica

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años.

#### Administración en pacientes con deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg al día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C, respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg al día.

#### Administración a pacientes con deterioro renal

##### *LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo*

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es de 400 mg al día con alimentos.

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es de 300 mg al día con alimentos.

El aumento de manera escalonada a una dosis de 500 mg al día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

**Nuevas precauciones y advertencias:**

#### **Anormalidades de la función hepática**

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]).

En estudios clínicos en pacientes con LMC o leucemias Ph+, las elevaciones de transaminasas ocurrieron por lo general al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos de bosutinib en pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en ALT o AST  $\geq 3 \times$  LSN y la bilirrubina total superior a  $2 \times$  LSN con el nivel de fosfatasa alcalina  $< 2 \times$  LSN en 2/1711 (0,1%) pacientes sin causas alternativas (consulte las Secciones 4.2, Ajustes en la dosis en función de reacciones adversas no hematológicas, y 4.8).

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

#### **Diarrea/vómitos**

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante el tratamiento de cuidado estándar, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

#### **Mielosupresión**

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia.

A los pacientes con leucemia Ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma completo cada semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

#### **Retención de líquidos**

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con la retención de líquidos, que incluye derrame pericardial y pleural y edema pulmonar y/o periférico. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante el tratamiento de cuidado estándar. Además, estos

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporal de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

### Lipasa sérica

Se ha observado aumento de la lipasa sérica. Se recomienda proceder con precaución en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. En caso de que los aumentos de la lipasa se presenten acompañados de síntomas abdominales, debe interrumpirse el tratamiento con bosutinib y adoptar las medidas diagnósticas que se consideren adecuadas para excluir pancreatitis.

### Infecciones

Bosutinib puede predisponer a los pacientes a infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o protozoarias.

### Potencial proarrítmico

Se ha observado prolongación de la repolarización cardiaca ventricular (intervalo QTc) según la lectura automática realizada por el electrocardiógrafo, sin arritmia concomitante. Bosutinib debe administrarse con precaución a los pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que tengan una cardiopatía no controlada o significativa incluyendo infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa, o que estén recibiendo medicamentos con un efecto conocido de prolongación del QTc (por ejemplo, antiarrítmicos u otros productos que puedan prolongar el QTc. La presencia de hipopotasemia e hipomagnesemia puede potenciar este efecto.

Resulta aconsejable realizar una monitorización para ver si aparece algún efecto en el QTc, y se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) basal antes de iniciar el tratamiento con bosutinib, y cuando esté clínicamente indicado. Antes de administrar bosutinib se debe corregir la hipopotasemia o la hipomagnesemia, y se han de monitorizar periódicamente durante el tratamiento.

### Deterioro hepático

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

### Disfunción renal

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

El tratamiento con bosutinib puede resultar en una disminución en la función renal clínicamente significativa en pacientes con LMC. Se ha observado una disminución en la TFGe a lo largo del tiempo en pacientes tratados con bosutinib en estudios clínicos. Los pacientes con LMC tratados con 500 mg que no habían recibido tratamiento anteriormente

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mostraron una mediana de la disminución de la TFGe de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en un año, 12,0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 5 años y 16,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 10 años para los pacientes en tratamiento. En pacientes tratados anteriormente con fase crónica (FC) y LMC de etapa avanzada tratados con 500 mg, la mediana de la disminución de la TFGe fue de 7,6 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en un año, 12,3 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 5 años y 15,9 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 10 años para los pacientes en tratamiento. En los pacientes tratados con 500 mg con LMC Ph+ tratados previamente con 1 o más inhibidores de tirosina quinasa (TKI(s) por sus siglas en inglés), la mediana de la disminución de la TFGe desde el periodo inicial fue de 9,2 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en un año y 14,5 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a los 4 años para los pacientes en tratamiento.

Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

### Reacciones cutáneas graves

Bosutinib puede provocar reacciones cutáneas graves, tales como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El tratamiento con bosutinib se debe interrumpir de forma permanente en los pacientes que experimenten una reacción cutánea grave durante el tratamiento.

### Síndrome de lisis tumoral

Debido a la posible aparición del síndrome de lisis tumoral (SLT), se recomienda la corrección de la deshidratación clínicamente significativa y el tratamiento de los niveles altos de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento con bosutinib.

### Fotosensibilidad

Se debe evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa o a la radiación ultravioleta (UV) debido al riesgo de fotosensibilidad asociado al tratamiento con bosutinib. Se debe recomendar a los pacientes que utilicen medidas como ropa protectora y crema de protección solar con factor de protección solar (FPS) alto.

### **Reactivación de la hepatitis B**

Se ha reportado reactivación de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosina quinasa de región de clúster de punto de ruptura-Abelson (BCR-ABL). Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante que llevaron a trasplante de hígado o a un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis B (HBV, por sus siglas en inglés) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis B deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis B (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que resulten positivos para infección por HBV durante el tratamiento. Los portadores de HBV que requieran tratamiento con bosutinib deben ser estrechamente vigilados por signos y síntomas de infección activa por HBV durante la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

## Interacciones

### Inhibidores del citocromo P-450 (CYP)3A

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se administra de manera concomitante con inhibidores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inhibidores de CYP3A potentes o moderados.

### Inductores de CYP3A

La exposición al bosutinib disminuye cuando se administra de manera concomitante con inductores de CYP3A. Evite la administración concomitante de inductores de CYP3A potentes o moderados.

### Medicamentos antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT

Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT, incluidos los pacientes que tomen medicamentos antiarrítmicos tales como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol, u otros medicamentos que puedan conducir a una prolongación del intervalo QT, tales como cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacin.

## Fertilidad, embarazo y lactancia

### Fertilidad

Según hallazgos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a  $\geq 10$  mg/kg/día, disminuciones en las implantaciones y en los embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0,4 y 0,2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el ABC no unida en las respectivas especies).

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la última dosis y que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con bosutinib. Además, se debe advertir a estas pacientes que los vómitos o la diarrea pueden reducir la eficacia de los anticonceptivos orales ya que impiden que se absorban en su totalidad.**

**A los hombres que vayan a ser tratados con bosutinib se les recomienda que soliciten información sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, por la posibilidad de que la fertilidad se vea disminuida por el tratamiento con bosutinib.**

## Embarazo

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la dosis final. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Existen datos limitados de mujeres embarazadas que utilizan bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas Sprague-Dawley preñadas, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas a exposiciones de hasta 10 mg/kg/día equivalentes a 1,6 veces la exposición humana resultante de la dosis clínica de 400 mg y 1,2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (basada en el ABC no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número reducido de crías nacidas a  $\geq 30$  mg/kg/día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg/kg/día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basada en el ABC no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la dosis tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternesbras fusionadas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 0,7 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 500 mg (basada en el ABC no unida en las respectivas especies).

## Lactancia

**Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes.

Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con [<sup>14</sup>C] a ratas Sprague-Dawley en periodo de lactancia, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Perfil de seguridad**

***LMC Ph+ en Fase Crónica (FC), Fase Acelerada (FA) y Fase Blástica (FB) con Resistencia o Intolerancia al imatinib***

En el estudio clínico de fase 1/2 de un solo grupo, se inscribieron pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ con resistencia o intolerancia al tratamiento anterior. La población de seguridad (que recibió al menos 1 dosis de bosutinib) incluía 570 pacientes. Dentro de la población de seguridad, los 284 pacientes con LMC Ph+ en FC resistentes o intolerantes al imatinib tuvieron una mediana de duración del tratamiento con bosutinib de 26 meses, y la mediana de intensidad de la dosis fue de 436 mg/día. Hubo 119 pacientes con LMC Ph+ en FC que tenían resistencia o intolerancia a  $\geq 2$  TKIs incluidos imatinib, dasatinib y/o nilotinib, cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 9 meses, y cuya mediana de intensidad de la dosis fue de 427 mg/día. Hubo 167 pacientes con LMC Ph+ en FA, LMC en FB o LLA que tenían resistencia o intolerancia al menos al imatinib y cuya mediana de duración del tratamiento con bosutinib fue de 4 meses; la mediana de intensidad de la dosis fue de 453 mg/día.

Después de un mínimo de 120 meses de seguimiento, las reacciones adversas de cualquier grado de toxicidad reportadas para  $\geq 20\%$  de los pacientes en la población de seguridad de fase 1/2 fueron diarrea (82,1%), náuseas (47,4%), trombocitopenia (41,4%), vómitos (39,6%), dolor abdominal (39,1%), erupción (34,7%), fatiga (33,7%), anemia (31,8%), pirexia (28,6%) y dolor de cabeza (20,7%).

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que fueron resistentes o intolerantes a la terapia previa, la mediana del tiempo de aparición para diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue 2 días. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana de episodios de diarrea por paciente durante el tratamiento con Bosulif® fue de 3 (rango 1-268). Con base en las reacciones adversas reportadas, la mediana de tiempo de la aparición de elevaciones tanto de ALT como de AST fue de 36 y 42 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 21 días y 21 días, respectivamente.

En el estudio de fase 1/2 de un solo grupo en pacientes con leucemia Ph+ que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa, 3 pacientes (0,5%) presentaron un intervalo

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

QTcF (intervalo QT corregido con el método de Fridericia) mayor de 500 ms. Los pacientes con enfermedad cardiovascular importante o no controlada, incluida la prolongación del intervalo QT, estaban excluidos de este estudio clínico por los criterios del protocolo.

***LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más TKI(s)***

En un estudio clínico de fase 4 no aleatorizado, abierto, de un solo grupo, un total de 163 pacientes con LMC Ph+ en FC, FA y FB previamente tratados con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) recibieron al menos una dosis de 500 mg de bosutinib como agente único. La mediana de duración de la terapia fue de 37,8 meses (rango: 0,2-50,1 meses); la mediana de intensidad de la dosis fue de 308,8 mg/día.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas para  $\geq 20\%$  de los pacientes fueron diarrea (89,0% de los pacientes), fatiga (47,9%), dolor abdominal (44,8%), náusea (43,0%), vómito (33,7%), dolor de cabeza (28,8%), aumento de ALT (27,0%), disnea (23,9%), artralgia (22,7%), erupción (22,7%), edema (20,9%), y aumento de AST (20,2%). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 reportadas para  $\geq 5\%$  de los pacientes fueron diarrea (16,6 %), aumento de ALT (14,7 %), aumento de la lipasa (8,6%), trombocitopenia (8,0%), derrame pleural (7,4%), dolor abdominal (5,5%) y erupción (5,5%).

La mediana de tiempo para la aparición de diarrea (todos los grados) fue de 2 días, y la mediana de duración de un evento fue de 9 días. La mediana de tiempo observada para la aparición ya sea de elevaciones de ALT o AST (todos los grados) fue de 50 y 55 días, respectivamente, y la mediana de duración fue de 24 y 23 días, respectivamente.

Hubo 1 paciente que experimentó un intervalo QT corregido con el método de Fridericia (QTcF) mayor de 500 ms.

***Resumen tabulado de reacciones adversas (Tabla 2)***

Se informaron las siguientes reacciones adversas en pacientes dentro de los estudios clínicos de bosutinib. Los estudios representan una evaluación de los datos de eventos adversos de 1621 pacientes que recibieron al menos 1 dosis única de bosutinib con diagnóstico de LMC en FC recientemente diagnosticada, LMC resistente o intolerante a la terapia previa, otras leucemias Ph+ y tumores sólidos malignos avanzados. Estas reacciones adversas se presentan por clasificación por órganos y sistemas.

**Tabla 2. Tabla de reacciones adversas al medicamento**

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	Neumonía (que incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrotizante, neumonía estreptocócica), Infección de las vías respiratorias (que incluye infección en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias inferiores, infección viral en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias, infección viral en tracto
	respiratorio), Influenza (que incluye influenza, influenza H1N1), Bronquitis, Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia (que incluye anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos), Neutropenia febril, Neutropenia (incluyendo neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos), Granulocitopenia, Leucopenia (que incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos), Trombocitopenia (que incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	Choque anafiláctico, Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipercalcemia (que incluye aumento del potasio sanguíneo, hipercalcemia), Hipofosfatemia (que incluye fósforo sanguíneo disminuido, hipofosfatemia), Deshidratación, Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Mareos, Disgeusia
Trastornos del oído y del canal auditivo	Tinnitus
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico, Pericarditis
Trastornos vasculares	Hipertensión* (que incluye presión arterial aumentada, presión arterial sistólica aumentada, hipertensión esencial, hipertensión, crisis hipertensiva)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria, Edema pulmonar agudo (que incluye edema pulmonar agudo, edema pulmonar), Hipertensión pulmonar (que incluye hipertensión arterial pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar, hipertensión pulmonar), Disnea, Derrame pleural, Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal (que incluye hemorragia anal, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia intestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal inferior, hemorragia rectal, hemorragia del tracto gastrointestinal superior), Pancreatitis aguda (que

Acta No. 12 de 2024 SEM  
**EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA**  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Reacciones adversas al medicamento</b>
Infecciones e infestaciones	Neumonía (que incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrotizante, neumonía estreptocócica), Infección de las vías respiratorias (que incluye infección en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias inferiores, infección viral en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias, infección viral en tracto
	incluye pancreatitis, pancreatitis aguda), Diarrea, Vómito, Dolor abdominal (que incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal, dolor gastrointestinal), Náusea, Gastritis
Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (que incluye hepatitis, hepatitis tóxica, hepatotoxicidad, trastorno hepático), Lesión hepática (que incluye lesión hepática inducida por medicamentos, lesión hepatocelular, lesión hepática), Función hepática anormal (que incluye aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de la prueba de función hepática, aumento de las transaminasas)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson*, Eritema multiforme, Erupción exfoliativa, Erupción medicamentosa, Urticaria, Prurito, Acné, Erupción (que incluye erupción, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción papular, erupción macular)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Dolor de espalda, Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda, Insuficiencia renal, Deterioro renal
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga (que incluye malestar, astenia, fatiga), Pirexia, Edema (que incluye edema facial, edema localizado, edema, edema periférico, edema generalizado, edema periorbital, edema de párpado, hinchazón periorbital, hinchazón periférica, hinchazón, hinchazón del párpado), Dolor torácico (que incluye molestias y dolor en el pecho), Dolor
Investigaciones	Aumento de la lipasa (que incluye hiperlipasemia, aumento de la lipasa), Aumento de ALT (que incluye aumento de ALT, ALT anormal), Aumento de AST, Aumento de creatinina en sangre, Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (que incluye prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, síndrome del intervalo QT largo, taquicardia ventricular), Aumento de la

Acta No. 12 de 2024 SEM  
**EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA**  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas al medicamento
Infecciones e infestaciones	Neumonía (que incluye neumonía atípica, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía fúngica, neumonía necrotizante, neumonía estreptocócica), Infección de las vías respiratorias (que incluye infección en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias inferiores, infección viral en vías respiratorias superiores, infección en vías respiratorias, infección viral en tracto
	amilasa (que incluye aumento de la amilasa, hiperamilasemia), Aumento de creatina fosfoquinasa en la sangre, Aumento de GGT, Aumento de bilirrubina en la sangre (que incluye aumento de bilirrubina conjugada, aumento de bilirrubina en sangre, Aumento de bilirrubina no conjugada en sangre, hiperbilirrubinemia)

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma glutamiltransferasa.

\*RAM identificada posterior a la comercialización.

Nota: Los términos preferidos mostrados entre paréntesis se agruparon para determinar una frecuencia más precisa.

**Tabla 3 - Reacciones adversas al medicamento (10% o mayor) representadas para cada indicación para la Población de Seguridad del estudio de fase 1/2 en pacientes con LMC que eran resistentes o intolerantes a la terapia previa (Estudio B1871006)**

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido	FC2L (N=284)		FC3L (N=119)		ADV (N=167)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquier evento adverso	283 (99,6)	200 (70,4)	119 (100,0)	75 (63,0)	164 (98,2)	129 (77,2)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	165 (58,1)	109 (38,4)	61 (51,3)	37 (31,1)	111 (66,5)	97 (58,1)
Trombocitopenia	118 (41,5)	72 (25,4)	45 (37,8)	31 (26,1)	73 (43,7)	64 (38,3)
Anemia	88 (31,0)	40 (14,1)	28 (23,5)	8 (6,7)	65 (38,9)	43 (25,7)
Neutropenia	46 (16,2)	28 (9,9)	25 (21,0)	19 (16,0)	36 (21,6)	33 (19,8)
Leucopenia	37 (13,0)	15 (5,3)	5 (4,2)	1 (0,8)	25 (15,0)	20 (12,0)
Trastornos gastrointestinales	261 (91,9)	44 (15,5)	110 (92,4)	14 (11,8)	145 (86,8)	25 (15,0)
Diarrea	245 (86,3)	28 (9,9)	99 (83,2)	11 (9,2)	124 (74,3)	7 (4,2)
Náusea	132 (46,5)	5 (1,8)	58 (48,7)	1 (0,8)	80 (47,9)	3 (1,8)
Dolor abdominal	130 (45,8)	7 (2,5)	43 (36,1)	1 (0,8)	50 (29,9)	10 (6,0)
Vómito	107 (37,7)	11 (3,9)	47 (39,5)	1 (0,8)	72 (43,1)	6 (3,6)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	177 (62,3)	23 (8,1)	59 (49,6)	2 (1,7)	105 (62,9)	22 (13,2)
Fatiga	108 (38,0)	12 (4,2)	35 (29,4)	2 (1,7)	49 (29,3)	9 (5,4)
Pirexia	80 (28,2)	3 (1,1)	19 (16,0)	0	64 (38,3)	5 (3,0)

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido	FC2L (N=284)		FC3L (N=119)		ADV (N=167)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Edema	56 (19,7)	3 (1,1)	22 (18,5)	0	33 (19,8)	2 (1,2)
Dolor en el pecho	25 (8,8)	5 (1,8)	7 (5,9)	0	19 (11,4)	2 (1,2)
Infecciones e infestaciones	114 (40,1)	22 (7,7)	39 (32,8)	3 (2,5)	52 (31,1)	20 (12,0)
Infección en vías respiratorias	45 (15,8)	1 (0,4)	18 (15,1)	1 (0,8)	15 (9,0)	0
Nasofaringitis	40 (14,1)	0	14 (11,8)	0	9 (5,4)	0
Influenza	33 (11,6)	3 (1,1)	13 (10,9)	1 (0,8)	6 (3,6)	0
Neumonía	28 (9,9)	17 (6,0)	5 (4,2)	0	30 (18,0)	20 (12,0)
Investigaciones	117 (41,2)	54 (19,0)	38 (31,9)	14 (11,8)	42 (25,1)	18 (10,8)
Aumento de alanina aminotransferasa	67 (23,6)	24 (8,5)	19 (16,0)	8 (6,7)	17 (10,2)	7 (4,2)
Aumento de aspartato aminotransferasa	59 (20,8)	11 (3,9)	10 (8,4)	3 (2,5)	17 (10,2)	5 (3,0)
Aumento de creatinina en sangre	36 (12,7)	2 (0,7)	16 (13,4)	0	10 (6,0)	1 (0,6)
Aumento de lipasa	30 (10,6)	21 (7,4)	9 (7,6)	7 (5,9)	9 (5,4)	4 (2,4)
Trastornos del metabolismo y nutrición	66 (23,2)	12 (4,2)	25 (21,0)	2 (1,7)	42 (25,1)	8 (4,8)
Disminución de apetito	42 (14,8)	2 (0,7)	15 (12,6)	1 (0,8)	21 (12,6)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	92 (32,4)	4 (1,4)	38 (31,9)	4 (3,4)	43 (25,7)	5 (3,0)
Artralgia	60 (21,1)	4 (1,4)	25 (21,0)	2 (1,7)	28 (16,8)	1 (0,6)
Dolor de espalda	43 (15,1)	1 (0,4)	15 (12,6)	3 (2,5)	16 (9,6)	3 (1,8)
Trastornos del sistema nervioso	72 (25,4)	0	40 (33,6)	4 (3,4)	52 (31,1)	8 (4,8)
Dolor de cabeza	54 (19,0)	0	32 (26,9)	4 (3,4)	32 (19,2)	7 (4,2)
Mareos	26 (9,2)	0	18 (15,1)	0	22 (13,2)	1 (0,6)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	97 (34,2)	18 (6,3)	39 (32,8)	9 (7,6)	64 (38,3)	18 (10,8)
Tos	70 (24,6)	0	26 (21,8)	0	33 (19,8)	0
Disnea	37 (13,0)	7 (2,5)	14 (11,8)	3 (2,5)	32 (19,2)	9 (5,4)
Derrame pleural	36 (12,7)	11 (3,9)	22 (18,5)	7 (5,9)	17 (10,2)	7 (4,2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	129 (45,4)	30 (10,6)	45 (37,8)	7 (5,9)	62 (37,1)	9 (5,4)
Erupción	109 (38,4)	26 (9,2)	36 (30,3)	5 (4,2)	53 (31,7)	8 (4,8)
Prurito	29 (10,2)	2 (0,7)	20 (16,8)	1 (0,8)	10 (6,0)	0
Trastornos vasculares	33 (11,6)	10 (3,5)	11 (9,2)	2 (1,7)	13 (7,8)	5 (3,0)
Hipertensión	33 (11,6)	10 (3,5)	11 (9,2)	2 (1,7)	13 (7,8)	5 (3,0)

Abreviaturas: FC2L = fase crónica en segunda línea; FC3L = fase crónica en tercera línea; ADV = avanzada.

Fecha de corte de datos: B1871006 - 02OCT2015. B1871040 - 02SEP2020 (se excluyeron todos los sujetos de China)

Nota: La clasificación de los eventos adversos está basada en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 23.1).

El 10% del corte está basado en cualquier cohorte, en la columna "Todos los grados"

a. El total del número de sujetos en un nivel más alto no es necesariamente la suma de aquellos en los niveles más bajos, ya que un sujeto puede reportar dos o más eventos adversos diferentes en la categoría de un nivel más alto.

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido	FC2L (N=284)		FC3L (N=119)		ADV (N=167)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4

SOC para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA.

PFIZER CONFIDENCIAL Fuente de los datos: ADAE. Nombre del reporte:

ae4t\_adr\_commonality\_derived\_smpc\_10\_1006.htm. Fecha de creación del conjunto de datos reportados:

10FEB2021. Fecha de generación de la tabla: 16DIC2021 (11:40).

**Tabla 4 - Reacciones adversas al medicamento (10% o mayor) en pacientes con LMC Ph+ tratada previamente con 1 o más TKI(s) (Estudio B1871039)**

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido	AP (N=4)		Ph- (N=3)		Total (N=163)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Cualquier evento adverso	4 (100,0)	1 (25,0)	3 (100,0)	2 (66,7)	162 (99,4)	114 (69,9)
Trastornos de la sangre y sistema linfático	1 (25,0)	0	2 (66,7)	2 (66,7)	42 (25,8)	23 (14,1)
Anemia	0	0	2 (66,7)	2 (66,7)	29 (17,8)	8 (4,9)
Trombocitopenia	1 (25,0)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	19 (11,7)	13 (8,0)
Trastornos gastrointestinales	4 (100,0)	0	2 (66,7)	0	152 (93,3)	39 (23,9)
Diarrea	4 (100,0)	0	2 (66,7)	0	145 (89,0)	27 (16,6)
Dolor abdominal	2 (50,0)	0	1 (33,3)	0	73 (44,8)	9 (5,5)
Náusea	1 (25,0)	0	0	0	70 (42,9)	4 (2,5)
Vómito	0	0	1 (33,3)	0	55 (33,7)	7 (4,3)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	2 (50,0)	0	2 (66,7)	1 (33,3)	100 (61,3)	16 (9,8)
Fatiga	2 (50,0)	0	1 (33,3)	0	78 (47,9)	7 (4,3)
Edema	0	0	0	0	34 (20,9)	1 (0,6)
Pirexia	0	0	0	0	32 (19,6)	5 (3,1)
Infecciones e infestaciones	0	0	2 (66,7)	1 (33,3)	59 (36,2)	6 (3,7)
Nasofaringitis	0	0	0	0	26 (16,0)	0
Investigaciones	1 (25,0)	0	1 (33,3)	0	77 (47,2)	42 (25,8)
Aumento de alanina aminotransferasa	0	0	0	0	44 (27,0)	24 (14,7)
Aumento de aspartato aminotransferasa	0	0	0	0	33 (20,2)	7 (4,3)
Aumento de creatinina en sangre	1 (25,0)	0	0	0	27 (16,6)	2 (1,2)
Aumento de lipasa	0	0	0	0	25 (15,3)	14 (8,6)
Trastornos del metabolismo y nutrición	2 (50,0)	0	1 (33,3)	0	31 (19,0)	3 (1,8)
Disminución de apetito	1 (25,0)	0	1 (33,3)	0	23 (14,1)	2 (1,2)

Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) Derivada (a) Término preferido	AP (N=4)		Ph- (N=3)		Total (N=163)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	0	0	1 (33,3)	0	66 (40,5)	7 (4,3)
Artralgia	0	0	1 (33,3)	0	37 (22,7)	1 (0,6)
Dolor de espalda	0	0	0	0	29 (17,8)	4 (2,5)
Mialgia	0	0	0	0	23 (14,1)	3 (1,8)
Trastornos del sistema nervioso	2 (50,0)	0	1 (33,3)	0	63 (38,7)	1 (0,6)
Dolor de cabeza	2 (50,0)	0	0	0	47 (28,8)	1 (0,6)
Mareos	0	0	1 (33,3)	0	27 (16,6)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	1 (25,0)	0	1 (33,3)	1 (33,3)	68 (41,7)	19 (11,7)
Disnea	0	0	1 (33,3)	0	39 (23,9)	6 (3,7)
Tos	1 (25,0)	0	1 (33,3)	0	31 (19,0)	1 (0,6)
Derrame pleural	0	0	1 (33,3)	1 (33,3)	31 (19,0)	12 (7,4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	0	0	0	0	50 (30,7)	11 (6,7)
Erupción	0	0	0	0	37 (22,7)	9 (5,5)
Prurito	0	0	0	0	18 (11,0)	2 (1,2)

Abreviaturas: FA = fase acelerada; Ph- = cromosoma Filadelfia negativo

Fecha de corte de los datos: 23NOV2020.

Nota: El 10% del corte está basado en la columna "Todos los grados".

Nota: La clasificación de los eventos adversos está basada en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, Versión 23.1).

a. El total del número de sujetos en un nivel más alto no es necesariamente la suma de aquellos en los niveles más bajos, ya que un sujeto puede reportar dos o más eventos adversos diferentes en la categoría de un nivel más alto. SOC para algunos términos preferidos no sigue la clasificación MedDRA.

PFIZER CONFIDENCIAL Fuente de los datos: ADAE. Nombre del reporte:

ae4t\_adr\_common\_derived\_smpc\_10\_1039. Fecha de creación del conjunto de datos reportados: 10FEB2021.

Fecha de generación de la tabla: 16DIC2021 (11:29).

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

### 3.1.9.8 MOXAR 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19948385  
Radicado : 20231255903  
Fecha : 28/09/2023  
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene mosaprida citrato dihidrato equivalente a mosaprida citrato 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:  
Procinético

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 / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir Versión 2, 29/07/2020
- Ficha medica Versión 2, 29/07/2020

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231255903 se solicita aprobación de las modificaciones de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, asimismo, aprobación de Información para prescribir Versión 2, 29/07/2020 y Ficha medica Versión 2, 29/07/2020.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado para el producto de la referencia con la siguiente información así:

**Nueva dosificación:**

**POSOLOGIA Y MODO DE USO:**

**Adultos:** Gotas al 0,5% (20 gotas = 5mg) 10 o 20 gotas administradas 2-3 veces al día. La dosis varía entre 60-120 gotas/día, antes o después de las comidas. En los ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas, la dosis total puede ser disminuida a 30 gotas / día.

**Adultos:** tabletas de 5 o 10 mg administradas 2-3 tabletas diarias. La dosis varía entre 15-30 mg/día, antes o después de las comidas. En los ancianos y en pacientes con insuficiencia hepática o renal severas, la dosis total puede ser disminuida a 7,5 mg/día.

Si a la segunda semana no se observan resultados no continuar el tratamiento, la duración del tratamiento es entre 4 y 12 semanas.

No se ha comprobado la seguridad en la administración en niños.

**Nuevas contraindicaciones:**

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes, embarazo, lactancia y niños. Adminístrese con precaución en pacientes ancianos y pacientes con función hepática o renal disminuida.

**Nuevas advertencias y precauciones**

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

La administración concomitante con anticolinérgicos puede disminuir la acción de Mosaprida, por lo que se recomienda ampliar los intervalos de administración entre ambas medicaciones.

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca: insuficiencia cardíaca, trastornos de la conducción, arritmias ventriculares (incluyendo Torsade de Pointes), o isquemia miocárdica (posibilidad de aumento del riesgo de arritmias); alteraciones hidroelectrolíticas (en especial hipopotasemia). Existe mayor riesgo de arritmias en tratamiento concomitante con furosemida o agentes que puedan prolongar el intervalo QT (procainamida, quinidina, flecainida, sotalol, antidepresivos tricíclicos).

**PRECAUCIONES SOBRE EXCIPIENTES:**

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

**Gotas:** Este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Se debe administrar con precaución en pacientes diabéticos. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) por que contiene Metilparabeno y Propilparabeno.

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINAS:**

**Gotas:** Este medicamento contiene Propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

**EMBARAZO:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En embarazadas y mujeres que pudieran estarlo, administrarlo únicamente en caso de que la utilidad del tratamiento supere al riesgo del mismo. (No está confirmada la seguridad con respecto a la administración durante el embarazo).

#### LACTANCIA:

Evitar la administración en mujeres que estén amamantando, pero en caso de que la administración sea imprescindible suspender el amamantamiento. En animales de experimentación (ratas), se reportó el pasaje de la droga a leche materna.

Nuevas reacciones adversas:

#### REACCIONES ADVERSAS:

Es bien tolerado. No tiene efectos sobre el sistema nervioso central. No tiene actividad antidopaminérgica, por lo que no causa efectos extrapiramidales.

Sólo se han informado efectos secundarios leves y relacionados con actividad procinética: diarrea, ruidos hidroaéreos, cólicos abdominales. Ocasionalmente cefaleas. Estos síntomas han sido transitorios en todos los casos. Otros efectos muy infrecuentes: astenia, sensación de inestabilidad, vértigo y eosinofilia.

Se han observado incrementos de transaminasas hepáticas (TGO y TGP), fosfatasa alcalina y gamma-glutamil-transpeptidasa (gamma GT), heces blandas, sequedad bucal, aumento de grasas neutras, edema, urticaria, exantema, leucopenia, náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, distensión abdominal, entumecimiento de la boca (incluyendo lengua y labios), palpitaciones, delirium tremens.

En la hepatitis fulminante hay una severa alteración de la función hepática que lleva a un marcado aumento de TGO, TGP y  $\gamma$ -GTP, además de ictericia, e incluso con casos fatales, por lo cual, se recomienda observar prudentemente, y en caso de confirmarse alguna alteración suspender inmediatamente la administración y adoptar las medidas pertinentes.

#### TOXICIDAD:

En estudios en roedores, administrando vía oral 100 ~ 330 veces la dosis clínica habitual (30 a 100 mg/kg/día), durante un período largo (ratas: 104 semanas, ratones 92 semanas) se confirmó un aumento en el índice de aparición de tumores (adenoma de células hepáticas y tumor folicular tiroideo).

**Riesgo de arritmias: Mosaprida puede incrementar el riesgo de arritmias.**

Nuevas interacciones:

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La administración concomitante con anticolinérgicos (Sulfato de Atropina; Bromuro de Butil escopolamina) puede disminuir la acción del Citrato de Mosaprida, por lo que se recomienda ampliar los intervalos de administración entre ambas medicaciones.

Al asociar mosaprida con eritromicina, la concentración plasmática máxima de mosaprida, la vida media y el ABC (área bajo la curva) pueden aumentar, por lo que se debe tener precaución en estos casos.”

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

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.9.9 DECA - DURABOLIN® 50 MG

Expediente : 19912744  
Radicado : 20231259930  
Fecha : 04/10/2023  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada ampolla contiene 1 ml de solución de 50 mg/ml de decanoato de nandrolona

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de osteoporosis.
- Como coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno.
- Tratamiento de anemia de falla renal crónica, anemia aplásica y anemia debida a terapia citotóxica.

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Actualización de propiedades farmacológicas
- Inserto versión CCDS\_v052017\_Ago2023
- Información para prescribir versión CCDS\_v052017\_Ago2023

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de: dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto e información para prescribir versión CCDS\_v052017\_Ago2023 allegados mediante Radicado 20231259930, para el medicamento Deca - Durabolín® 50 mg, principio activo decanoato de nandrolona, en las indicaciones: *“- Tratamiento de osteoporosis. - Como coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno. - Tratamiento de anemia de falla renal crónica, anemia aplásica y anemia debida a terapia citotóxica”*.

**La Sala recomienda retirar de la indicación la nota: “El tratamiento con Deca-Durabolín no sustituye a otras medidas terapéuticas”.**

**Asimismo, retirar de la nueva dosificación en población pediátrica el siguiente texto: “Los niños preadolescentes que reciben Deca-Durabolín deben tratarse con precaución (ver sección 4.4)”.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación:

**Dosis:**

***Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)***

- Para el tratamiento de la osteoporosis: 50 mg una vez cada 3 semanas
- Como coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno: 25-50 mg cada 2 semanas.

**Nota:** Para un efecto terapéutico óptimo, es esencial proporcionar cantidades adecuadas de vitaminas, sales y proteínas en una dieta alta en calorías.

- Para el tratamiento de la anemia debido a:
  - Falla renal crónica: 100-200mg por semana
  - Anemia aplásica: 50-150 mg por semana
  - Terapia citotóxica: 200 mg por semana, comenzando 2 semanas antes del curso de la terapia citotóxica. Este tratamiento debe continuarse durante toda la terapia citotóxica y posteriormente durante el período de recuperación hasta que el recuento de células sanguíneas haya vuelto a la normalidad.

Después de lograr una mejoría o normalización satisfactoria del recuento de eritrocitos, el tratamiento debe retirarse gradualmente en base a un control regular de los parámetros hematológicos. Si ocurre una recaída en cualquier momento durante la reducción de la dosis o después de la interrupción de la terapia, se debe considerar la reanudación de la terapia.

**Nota:**

El inicio de la acción terapéutica puede variar ampliamente entre pacientes. Si no se observa una respuesta satisfactoria después de 3 a 6 meses de tratamiento, se debe suspender la administración.

***Población pediátrica:***

La seguridad y la eficacia no se han establecido adecuadamente en niños y adolescentes.

**Modo de administración**

Deca-Durabolín debe administrarse mediante inyección intramuscular profunda.

**Nuevas contraindicaciones:**

- Embarazo
- Lactancia
- Porfiria
- Carcinoma de próstata o mama conocido o sospechado en el varón

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, incluido el aceite de cacahuete. Por tanto, Deca-Durabolin está contraindicado en pacientes alérgicos al cacahuete o a la soja

#### Nuevas advertencias y precauciones:

##### Examen médico:

Los médicos deben considerar monitorear a los pacientes que toman Deca-Durabolin antes de comenzar el tratamiento, cada 3 meses durante los primeros 12 meses y luego anualmente para los siguientes parámetros:

- Examen rectal digital y PSA para descartar hiperplasia prostática benigna o cáncer de próstata subclínico;
- Hematocrito y hemoglobina para descartar policitemia.

##### Condiciones que requieren supervisión:

Los pacientes, especialmente los pacientes de edad avanzada, con las siguientes condiciones deben ser monitoreados por:

- Tumores: carcinoma de mama, carcinoma de células renales, carcinoma bronquial y metástasis esqueléticas. En estos pacientes puede desarrollarse hipercalcemia espontánea o hipercalciuria, así como durante el tratamiento con esteroides anabólicos. Este último caso puede ser indicativo de una respuesta tumoral a la terapia hormonal. No obstante, la hipercalcemia o hipercalciuria debe ser tratada previamente de forma adecuada, y tras restablecer los niveles normales de calcio, si es necesario, y valorando los riesgos y beneficios caso por caso, se puede reiniciar la terapia hormonal, con precaución.
- Condiciones preexistentes: en pacientes con insuficiencia/enfermedad cardíaca, renal o hepática preexistente, o epilepsia o migraña, el tratamiento con esteroides anabólicos puede causar complicaciones, caracterizadas por edema con o sin insuficiencia cardíaca congestiva. En estos casos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.  
Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hepática o renal, hipertensión, epilepsia o migraña deben ser monitoreados debido al riesgo de empeoramiento o recurrencia de la enfermedad. En estos casos, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.
- Diabetes mellitus: Deca-Durabolin puede mejorar la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos.
- Terapia anticoagulante: Deca-Durabolin puede potenciar el efecto anticoagulante de los agentes de tipo.
- Insuficiencia hepática: se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y Deca-Durabolin solo debe usarse si los beneficios superan los riesgos.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Eventos adversos:**

Si se producen efectos adversos relacionados con los esteroides anabólicos, se debe interrumpir el tratamiento con Deca-Durabolín y reiniciarlo con una dosis más baja una vez que hayan remitido los efectos adversos.

#### **Masculinización:**

Los pacientes deben ser informados de la posible aparición de signos de masculinización. Especialmente las cantantes y las mujeres que ejercen profesiones en las que el habla tiene un papel importante, deben ser informadas sobre el riesgo de ronquera.

Si se observan signos de masculinización, se debe reevaluar la relación riesgo/beneficio para el paciente individual.

#### **(Mal)uso en el deporte:**

Los pacientes que participen en competiciones sujetas a la Agencia Mundial Antidopaje (AMA) deben consultar el Código de la AMA antes de usar este producto, ya que Deca-Durabolín puede interferir con los controles antidopaje. La nandrolona está clasificada como sustancia prohibida de acuerdo con la Lista de sustancias prohibidas de la AMA. El uso indebido de esteroides anabólicos con el fin de mejorar el rendimiento deportivo presenta riesgos graves para la salud y debe desaconsejarse.

#### **Abuso y dependencia de drogas:**

Los esteroides androgénicos anabólicos se han sido objetivo de abuso cuando se utilizan habitualmente en dosis superiores a las recomendadas para las indicaciones aprobadas y en combinación con testosterona. El abuso de esteroides androgénicos anabólicos, incluida la testosterona, puede dar lugar a reacciones adversas graves como: eventos cardiovasculares (en algunos casos con resultados mortales), hepáticos y/o psiquiátricos. El abuso de esteroides androgénicos anabólicos puede provocar dependencia y síntomas de abstinencia después de una reducción significativa de la dosis o el cese abrupto del uso. El abuso de esteroides androgénicos anabólicos, incluida la testosterona, conlleva graves riesgos para la salud y debe desaconsejarse.

#### **Excipientes:**

Deca-Durabolín contiene cacahuete (aceite de maní) y no debe ser tomado ni administrado a pacientes que se sabe que son alérgicos al cacahuete. Dado que existe un posible vínculo entre la alergia al cacahuete y la alergia a la soja, los pacientes con alergia a la soja también deben evitar Deca-Durabolín.

Deca-Durabolín contiene 100 mg (Deca-Durabolín 50 mg/ml) de alcohol bencílico por ml de solución y no debe administrarse a bebés prematuros o recién nacidos. El alcohol bencílico puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en bebés y niños de hasta 3 años de edad.

#### **Población pediátrica:**

La seguridad y la eficacia no se han establecido adecuadamente en niños y adolescentes. El crecimiento en altura y el desarrollo sexual deben monitorearse en niños preadolescentes, ya que los esteroides anabólicos en general y Deca-Durabolín en dosis altas pueden acelerar el cierre pineal y la maduración sexual.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Fertilidad, Embarazo y lactancia

Deca-Durabolin está contraindicado en mujeres embarazadas.

#### Embarazo:

No hay datos suficientes sobre el uso de Deca-Durabolin en mujeres embarazadas. Debido al riesgo de masculinización del feto, Deca-Durabolin no debe usarse durante el embarazo. El tratamiento con Deca-Durabolin debe interrumpirse cuando se produce el embarazo.

#### Lactancia:

No hay datos suficientes sobre el uso de Deca-Durabolin durante la lactancia para evaluar el posible daño al lactante o un posible efecto sobre la producción de leche.

Por lo tanto, Deca-Durabolin no debe usarse durante la lactancia.

#### Fertilidad:

En los hombres, el tratamiento con Deca-Durabolin puede causar alteraciones de la fertilidad a través de la supresión de la formación de espermatozoides. En mujeres, el tratamiento con Deca-Durabolin puede provocar una reducción de la frecuencia o el cese de la menstruación.

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

Deca-Durabolin no tiene ningún efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### Nuevas reacciones adversas:

Debido a las propiedades de Deca-Durabolin, los efectos secundarios no pueden resolverse rápidamente suspendiendo la administración. Los inyectables, en general, pueden causar una reacción local en el lugar de la inyección.

Las dosis altas, el tratamiento prolongado y/o la administración demasiado frecuente pueden causar:

Categoría/Sistema de órganos	Término MedDRA
Trastornos del sistema endocrino	Androgénesis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia
Trastornos psiquiátricos	Aumento del deseo sexual
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos del aparato respiratorio, del tórax y del mediastino	Afonía
Trastornos gastrointestinales	Náuseas

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	<b>Función hepática anormal</b> <b>Peliosis hepática</b> <b>Tumores hepáticos</b>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	<b>Acné</b> <b>Erupción cutánea</b> <b>Picor</b> <b>Hirsutismo</b>
<b>Trastornos del sistema musculoesquelético y tejido conectivo</b>	<b>Cierre prematuro de epífisis</b>
<b>Trastornos renales y del tracto urinario</b>	<b>Disminución del flujo de orina</b>
<b>Trastornos del aparato reproductor y de mama</b>	<b>Hiperplasia prostática benigna</b> <b>Priapismo</b> <b>Aumento del tamaño del pene</b> <b>Agrandamiento del clítoris</b> <b>Oligomenorrea</b> <b>Amenorrea</b> <b>Recuento de espermatozoides reducido</b>
<b>Trastornos generales y condiciones de la vía de administración</b>	<b>Edema</b> <b>Reacción en el sitio de inyección</b> <b>Retención de sodio</b>
<b>Exámenes paraclínicos</b>	<b>Lipoproteína de alta densidad disminuida</b> <b>Aumento de hemoglobina</b>
<b>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	<b>Mal uso intencional</b>

Los términos utilizados para describir los efectos secundarios anteriores también incluyen sinónimos y términos relacionados.

Masculinización que, en mujeres sensibles, se manifiesta en alteración de la voz, acné, hipertrichosis y aumento de la libido. El cambio de voz en las niñas puede ser permanente. Si se observa masculinización, se debe interrumpir el tratamiento.

**Abuso y dependencia de drogas:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los esteroides androgénicos anabólicos (EAA), a menudo en combinación con testosterona, han sido objeto de abuso a dosis superiores a las recomendadas para la indicación aprobada. Se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales en el contexto del abuso de AAS/testosterona:

**Trastornos endocrinos:** Hipogonadismo secundario<sup>1</sup>

**Trastornos psiquiátricos:** Depresión<sup>1</sup>, hostilidad<sup>1</sup>, agresión<sup>1</sup>, trastorno psicótico<sup>1</sup>, manía<sup>1</sup>, paranoia<sup>1</sup>, delirio e irritabilidad

**Trastornos cardiovasculares:** infarto de miocardio<sup>1</sup>, insuficiencia cardíaca<sup>1,2</sup>, insuficiencia cardíaca crónica<sup>1,2</sup>, paro cardíaco<sup>1,2</sup>, muerte cardíaca súbita<sup>1</sup>, hipertrofia cardíaca<sup>1,2</sup>, miocardiopatía<sup>1,2</sup>, arritmia ventricular<sup>1,2</sup>, taquicardia ventricular<sup>1</sup>, eventos trombóticos y embólicos venosos/arteriales (incluida la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar<sup>1</sup>, la trombosis de la arteria coronaria<sup>1,2</sup>, la oclusión de la arteria carótida<sup>1,2</sup>, la trombosis del seno venoso intracraneal<sup>1,2</sup>), Accidente cerebrovascular<sup>1</sup> y Accidente cerebrovascular isquémico.

**Trastornos hepatobiliares:** colestasis<sup>1</sup>, daño hepático<sup>1</sup>, ictericia<sup>1</sup> e insuficiencia hepática<sup>1</sup>

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Alopecia<sup>1</sup>

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** Atrofia testicular<sup>1</sup>, Azoospermia<sup>1</sup>, Ginecomastia<sup>1</sup>, Infertilidad (en hombres) y Atrofia mamaria (en mujeres).

<sup>1</sup> Se ha informado con Deca-Durabolin

<sup>2</sup> Con desenlace fatal en algunos casos

### Población pediátrica:

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en niños preadolescentes que utilizan andrógenos: desarrollo sexual prematuro, aumento de la frecuencia de erecciones, agrandamiento del pene y cierre epifisario prematuro.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de farmacovigilancia. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a [farmacovigilancia@aspenlatam.com](mailto:farmacovigilancia@aspenlatam.com)

### Nuevas interacciones:

Los inductores de enzimas pueden disminuir los niveles de nandrolona, mientras que los fármacos inhibidores de enzimas pueden aumentar los niveles de nandrolona. En consecuencia, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Deca-Durabolin.

### Insulina y otros antidiabéticos:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los esteroides anabólicos pueden mejorar la tolerancia a la glucosa y reducir la necesidad de insulina u otros fármacos antidiabéticos en sujetos diabéticos. Por lo tanto, los pacientes con diabetes mellitus deben ser monitoreados de cerca al comienzo o al final del tratamiento y a intervalos periódicos durante el tratamiento con Deca-Durabolin.

**Terapia de anticoagulación:**

Altas dosis de Deca-Durabolin pueden potenciar el efecto anticoagulante de los agentes de tipo cumarínico. Por lo tanto, se requiere una estrecha vigilancia del tiempo de protrombina y, si es necesario, una reducción de la dosis de anticoagulante durante el tratamiento.

**Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o corticosteroides:**

La administración concomitante de esteroides anabólicos con ACTH o corticosteroides puede aumentar la formación de edema. En consecuencia, estos principios activos deben administrarse con precaución, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas o hepáticas o en pacientes con predisposición a la formación de edemas.

**Interacciones con pruebas de laboratorio**

Los esteroides anabólicos pueden disminuir los niveles de globulina transportadora de tiroxina, lo que da como resultado una disminución de los niveles séricos totales de T4 y un aumento de la absorción de resina de T3 y T4. Sin embargo, los niveles de hormonas tiroideas libres permanecen sin cambios y no hay signos clínicos de disfunción tiroidea.

**Eritropoyetina humana recombinante:**

La combinación de Deca-Durabolin (50-100 mg/semana) con rhEPO (eritropoyetina humana recombinante), especialmente en mujeres, puede permitir que la dosis de eritropoyetina se reduzca para reducir la anemia.

**Sobredosis**

La toxicidad aguda del decanoato de nandrolona en animales de laboratorio es muy baja. No hay informes de sobredosis aguda con Deca-Durabolin en humanos.

La sobredosis crónica con el fin de mejorar el rendimiento atlético plantea graves riesgos para la salud del abusador.

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

La Sala ratifica que las indicaciones para el producto de la referencia son:

- Tratamiento de osteoporosis.
- Como coadyuvante en terapias específicas y medidas dietarias, en estados patológicos caracterizados por un balance negativo de nitrógeno.
- Tratamiento de anemia de falla renal crónica, anemia aplásica y anemia debida a terapia citotóxica.

### 3.1.9.10 IPRASYNT

Expediente : 19992496

Radicado : 20221071064 / 20241061444

Fecha : 13/03/2024

Interesado : FAESFARMA

Composición: Cada mg de aerosol contiene bromuro de ipratropio (21 mcg equivalente a 20 mcg de bromuro de ipratropio base) 0,02100 mg

Forma farmacéutica: Aerosol

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:

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: Abril 2022, allegados mediante radicado No. 20241061444

**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:

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Dosificación
- Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: Abril 2022, allegados mediante radicado No. 20241061444

#### **Nuevas contraindicaciones:**

**Iprasynt® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.**

#### **Nuevas advertencias y precauciones:**

##### **Hipersensibilidad**

**Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de Iprasynt®, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.**

##### **Broncoespasmo paradójico**

**Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que Iprasynt® provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de Iprasynt® y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Complicaciones oculares**

**Iprasynt® debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.**

**Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.**

**El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.**

**Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de Iprasynt®.**

**Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.**

### **Efectos renales y urinarios**

**Iprasynt® debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).**

### **Alteraciones de la motilidad gastrointestinal**

**Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.**

### **Efectos locales**

**Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.**

### **Dosificación:**

**La dosificación debe ajustarse de manera individual. Para los adultos y niños mayores de 6 años se recomienda el siguiente esquema de dosificación:**

**2 inhalaciones (equivalente a 40 microgramos de bromuro de ipratropio anhidro), 4 veces al día.**

**Dado que la necesidad de dosis cada vez mayores sugiere que pueda ser necesaria una modalidad de tratamiento adicional, por lo general, no debe rebasarse una dosis diaria total de 12 inhalaciones (equivalente a 240 microgramos de bromuro de ipratropio anhidro).**

### **Población pediátrica**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



Debido a que no existe información suficiente sobre el uso de BROMURO DE IPRATROPIO 20MCG/DOSIS AEROSOL HFA en niños, únicamente debe administrarse a los niños bajo recomendación médica y bajo la supervisión de un adulto.

Debe aconsejarse al paciente que consulte al médico siempre que no consiga una mejoría significativa o que su estado empeore, con el fin de determinar un nuevo programa terapéutico. Asimismo, el paciente deberá consultar al médico sin tardanza en caso de disnea aguda o de disnea que se agrave rápidamente.

#### Forma de administración

Vía inhalatoria.

#### 3.1.9.11 BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA

Expediente : 20013129  
Radicado : 20221070245 / 20241062955  
Fecha : 14/03/2024  
Interesado : FAESFARMA

Composición: Cada dosis contiene bromuro de ipatropio 20 mcg

Forma farmacéutica: Aerosol

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:

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: Abril 2022, allegados mediante radicado No. 20241062955

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221070245 / 20241062955 se presenta solicitud de modificación de contraindicaciones, advertencias y precauciones, inserto para el usuario e información para prescribir versión: Abril 2022 para bromuro de ipatropio aerosol 20 mcg por dosis (Bromuro de ipratropio 20 mcg/dosis HFA®) en la indicación broncodilatador. La Sala encuentra que las modificaciones hacen referencia a la presencia de conservante y estabilizante los que pueden provocar broncoespasmo y adiciona la sigla HFA en la forma farmacéutica, las cuales se consideran pertinentes, por tanto, recomienda aprobar la solicitud del interesado.

- Nuevas contraindicaciones
- Nuevas advertencias y precauciones
- Dosificación
- Inserto para el usuario e Información para prescribir versión: Abril 2022, allegados mediante radicado No. 20241062955

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Nuevas contraindicaciones:**

**BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la atropina o a sus derivados (como el principio activo bromuro de ipratropio) o a cualquier otro componente del producto.

**Nuevas advertencias y precauciones:**

**Hipersensibilidad**

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la administración de **BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA**, como lo demuestran raros casos de erupción, urticaria, angioedema, edema orofaríngeo, broncoespasmo y anafilaxia.

**Broncoespasmo paradójico**

Al igual que con otros medicamentos inhalables, existe la posibilidad de que **BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA** provoque un espasmo paradójico, cuadro potencialmente fatal. En caso de producirse un espasmo paradójico, debe suspenderse de inmediato el uso de **BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA** y debe utilizarse otra terapia en su reemplazo.

**Complicaciones oculares**

**BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA** debe usarse con precaución en pacientes con predisposición al glaucoma de ángulo estrecho.

Ha habido informes aislados sobre complicaciones oculares (es decir, midriasis, aumento de la presión intraocular, glaucoma de ángulo estrecho, dolor ocular) cuando el bromuro de ipratropio aerosolizado, ya sea solo o en combinación con un agonista beta2-adrenérgico, tomó contacto con los ojos.

El dolor o malestar ocular, visión borrosa, visión de halos o imágenes coloreadas asociados con enrojecimiento ocular por congestión conjuntival y edema corneal, pueden ser signos de glaucoma de ángulo estrecho agudo. En caso de que aparezca cualquiera de estos síntomas, debe iniciarse el tratamiento con gotas mióticas y consultar al especialista de inmediato.

Los pacientes deben recibir información sobre la administración correcta de **BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA**.

Se debe evitar que el vapor entre en los ojos. Dado que la solución para inhalación presurizada se aplica mediante una boquilla y se controla manualmente, el riesgo de que el vapor entre en contacto con los ojos es limitado.

**Efectos renales y urinarios**

**BROMURO DE IPRATROPIO 20 MCG/DOSIS AEROSOL HFA** debe usarse con precaución en pacientes con obstrucción preexistente del tracto de salida urinario (p. ej., hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga).

**Alteraciones de la motilidad gastrointestinal**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con fibrosis quística pueden ser más propensos a sufrir trastornos de la motilidad gastrointestinal.

#### Efectos locales

Este producto contiene el conservante cloruro de benzalconio y el estabilizante edetato disódico dihidrato. La inhalación de estos componentes puede provocar broncoespasmo en pacientes sensibles con vías aéreas hiperreactivas.

#### Dosificación:

La dosificación debe ajustarse de manera individual. Para los adultos y niños mayores de 6 años se recomienda el siguiente esquema de dosificación:

2 inhalaciones (equivalente a 40 microgramos de bromuro de ipratropio anhidro), 4 veces al día.

Dado que la necesidad de dosis cada vez mayores sugiere que pueda ser necesaria una modalidad de tratamiento adicional, por lo general, no debe rebasarse una dosis diaria total de 12 inhalaciones (equivalente a 240 microgramos de bromuro de ipratropio anhidro).

#### Población pediátrica

Debido a que no existe información suficiente sobre el uso de BROMURO DE IPRATROPIO 20MCG/DOSIS AEROSOL HFA en niños, únicamente debe administrarse a los niños bajo recomendación médica y bajo la supervisión de un adulto.

Debe aconsejarse al paciente que consulte al médico siempre que no consiga una mejoría significativa o que su estado empeore, con el fin de determinar un nuevo programa terapéutico. Asimismo, el paciente deberá consultar al médico sin tardanza en caso de disnea aguda o de disnea que se agrave rápidamente.

#### Forma de administración

Vía inhalatoria.

### 3.1.11 Modificación de condición de venta

#### 3.1.11.1 CONTUMAX® POLVO

Expediente : 20017916  
Radicado : 20231259938  
Fecha : 4/10/2023  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada 100 g de polvo contienen 100 g de polietilenglicol 3350

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

#### Indicaciones:

Tratamiento de la constipación ocasional

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

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de condición de venta
- Inserto versión V2, allegado mediante radicado No. 20231259938
- Boceto a escala del proyecto de etiquetas y proyectos de los envases y empaques del medicamento, allegado mediante radicado No. 20231259938

Nueva condición de venta: Sin formula facultativa – Venta Libre

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231259938 se presenta solicitud de cambio de condición de venta para polietilenglicol 3350 polvo por 100 g (Contumax® polvo) en la indicación “Tratamiento de la constipación ocasional”.

La Sala recomienda aprobar solicitud de cambio de condición de venta a:

Condición de venta: Sin formula facultativa.

Asimismo, la Sala recomienda incluir en la indicación y en la posología el siguiente texto: “no usar por más de 3 días”.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto y boceto al presente concepto

### 3.1.13 Unificaciones

#### 3.1.13.1 CLORURO DE SODIO + GLUCONATO DE SODIO + ACETATO DE SODIO 3H<sub>2</sub>O + CLORURO DE POTASIO + CLORURO DE MAGNESIO 6H<sub>2</sub>O

Expediente : 20197781  
Radicado : 20211032211 / 20231276096  
Fecha : 26/10/2023  
Interesado : HANS FISCHBORN ESGUERRA FARMALOGICA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición: Cloruro de sodio + gluconato de sodio + acetato de sodio 3H<sub>2</sub>O + cloruro de potasio + cloruro de magnesio 6H<sub>2</sub>O en concentración 0,526 g + 0,505 g + 0,368 g + 0,037 g + 0,030 g / 100 ml.

Forma farmacéutica: Solución intravenosa

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar la información farmacológica para el producto CLORURO DE SODIO + GLUCONATO DE SODIO + ACETATO DE SODIO 3H<sub>2</sub>O + CLORURO DE POTASIO + CLORURO DE MAGNESIO 6 H<sub>2</sub>O en concentración 0,526 g + 0,505 g + 0,368 g + 0,037 g + 0,030 g / 100 ml.

**CONCEPTO:** La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos CLORURO DE SODIO + GLUCONATO DE SODIO + ACETATO DE SODIO 3H<sub>2</sub>O +

**CLORURO DE POTASIO + CLORURO DE MAGNESIO 6H<sub>2</sub>O en la siguiente concentración y forma farmacéutica:**

**Composición: Cloruro de sodio + Gluconato de sodio + Acetato de sodio 3H<sub>2</sub>O + Cloruro de Potasio + Cloruro de Magnesio 6H<sub>2</sub>O en concentración 0,526 g + 0,505 g + 0,368 g + 0,037 g + 0,030 g / 100 ml.**

**Forma farmacéutica: Solución intravenosa**

**Indicaciones:**

**Esta indicado en:**

- Reemplazo de volumen (por ejemplo, después de quemaduras, traumatismos craneoencefálicos, fracturas, infecciones e irritación peritoneal)
- Reposición de volumen intraoperatorio,
- Shock hemorrágico y todas las situaciones clínicas que requieran transfusión rápida de sangre (compatible con sangre),
- Acidosis metabólica leve a moderada, incluso en el caso de un trastorno del metabolismo del lactato.

**Contraindicaciones:**

**La solución está contraindicada en los siguientes casos:**

- Hiperpotasemia
- Insuficiencia renal
- Bloqueo cardíaco
- Alcalosis metabólica o respiratoria,
- Hipoclorhidria
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

**Advertencias y precauciones:**

### Advertencias

**Equilibrio electrolítico**

**No está indicado para el tratamiento de la alcalosis hipopotasémica hipopotasémica.**

**No está indicado como tratamiento de primera línea para el tratamiento de la acidosis metabólica grave ni para el tratamiento de la hipomagnesemia.**

**Uso en pacientes con hipermagnesemia o con riesgo de padecerla**

**La administración parenteral de sales de magnesio debe realizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o en pacientes con miastenia gravis. Las pacientes deben ser monitorizadas para detectar signos clínicos de sobredosis de magnesio, especialmente si están siendo tratadas para la eclampsia (ver sección 4.5).**

**Uso en pacientes con hipocalcemia**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No contiene calcio, y un aumento del pH plasmático debido a su efecto alcalinizante puede disminuir la concentración de calcio ionizado (no unido a las proteínas plasmáticas). Debe administrarse con especial cuidado en pacientes con hipocalcemia.

**Uso en pacientes con hiperpotasemia o con riesgo de padecerla**

Las soluciones que contienen sales de potasio deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas o con afecciones que predispongan a la hiperpotasemia, como insuficiencia renal adrenocortical, deshidratación aguda o destrucción extensa de tejidos, como en el caso de quemaduras graves. El potasio sérico del paciente debe ser monitoreado de cerca, especialmente en aquellos con riesgo de hiperpotasemia.

No se recomiendan las siguientes combinaciones, ya que aumentan la concentración de potasio en plasma y pueden provocar hiperpotasemia mortal, especialmente en la insuficiencia renal, aumentando los efectos de la hiperpotasemia (ver sección 4.5):

- uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, canreonato de potasio, espironolactona y triamtereno);
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II por extrapolación que pueden conducir a hiperpotasemia potencialmente mortal.
- Tacrolimus, ciclosporina

**Uso en pacientes con deficiencia de potasio**

Aunque la solución tiene una concentración de potasio similar a la del plasma, no se obtienen resultados satisfactorios si el paciente sufre una deficiencia severa de potasio. Por lo tanto, la solución no debe utilizarse para este fin.

**Equilibrio de líquidos/Función renal**

**Riesgo de sobrecarga de fluidos y/o solutos y alteraciones electrolíticas**

El estado clínico del paciente, así como sus parámetros biológicos (equilibrio de líquidos, concentraciones de electrolitos en sangre y orina, equilibrio ácido-base), deben ser monitorizados durante el uso de la solución.

Dependiendo del volumen y la velocidad de la perfusión, la administración intravenosa de puede provocar una sobrecarga de líquidos y/o solutos que cause hiperhidratación/hipervolemia. Por lo tanto, la infusión de un gran volumen debe realizarse bajo supervisión específica en pacientes con insuficiencia cardíaca, pulmonar o renal.

En caso de administración de perfusiones a grandes volúmenes, debe garantizarse un seguimiento específico de los pacientes con insuficiencia cardíaca o pulmonar, así como de los pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (incluido el SIADH), debido al riesgo de hiponatremia nosocomial (ver más abajo).

**Hiponatremia:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con liberación no osmótica de vasopresina (p. ej., afecciones agudas, dolor, estrés postoperatorio, infecciones, quemaduras y patologías del sistema nervioso central), pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas y renales, y pacientes expuestos a agonistas de vasopresina (ver sección 4.5) tienen un riesgo particularmente alto de hiponatremia aguda asociada a la infusión de solutos hipotónicos.

La hiponatremia aguda puede conducir a una encefalopatía hiponatrémica aguda (edema cerebral) caracterizada por dolor de cabeza, náuseas, convulsiones, letargo y vómitos. Los pacientes con edema cerebral tienen un riesgo particularmente alto de sufrir una lesión cerebral grave, irreversible y potencialmente mortal.

Los niños, las mujeres en edad fértil y los pacientes con distensibilidad cerebral reducida (p. ej., como resultado de meningitis, hemorragia intracraneal, contusión cerebral o edema cerebral) tienen un riesgo particularmente alto de edema cerebral grave y potencialmente mortal debido a la hiponatremia aguda.

**Uso en pacientes con hipervolemia o sobrehidratación, o una afección que pueda causar retención de sodio y edema**

Debe administrarse con especial precaución en pacientes con hipervolemia o sobrehidratación.

Las soluciones de cloruro sódico deben administrarse con precaución a pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca, edema pulmonar o periférico, insuficiencia renal, preeclampsia, aldosteronismo u otros trastornos relacionados con la retención de sodio.

**Uso en pacientes con insuficiencia renal grave**

Debe administrarse con especial cuidado en pacientes con insuficiencia renal grave. En estos pacientes, la administración puede causar retención de sodio y/o potasio o magnesio.

**Equilibrio ácido-base**

**Uso en pacientes con alcalosis o con riesgo de alcalosis**

Debe administrarse con especial cuidado en pacientes con alcalosis o con riesgo de alcalosis. La administración excesiva de la puede provocar alcalosis metabólica debido a la presencia de iones acetato y gluconato.

### Otras advertencias

**Reacciones de hipersensibilidad**

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión, incluidas reacciones anafilactoides.

La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si se sospechan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad. Se debe llevar a cabo una atención adecuada de acuerdo con el entorno clínico.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### **Administración**

La administración en el postoperatorio, justo después de la recuperación del bloqueo neuromuscular, debe realizarse con precaución ya que las sales de magnesio pueden causar un efecto de recurarización.

En el caso de la nutrición parenteral concomitante, se debe tener en cuenta la ingesta de electrolitos y ajustar la infusión en consecuencia.

#### **Precauciones de uso**

##### **Interferencia con las pruebas de laboratorio para soluciones que contienen gluconato**

Se han notificado resultados falsos positivos en la prueba de EIA de Platelia Aspergillus de Bio-Rad Laboratories en pacientes que recibieron soluciones de Plasmalyte Baxter que contenían gluconato de sodio. Sin embargo, estos pacientes no presentaron infecciones por Aspergillus. Por lo tanto, los resultados positivos de esta prueba en pacientes que reciben soluciones de Plasmalyte Baxter que contienen gluconato de sodio deben interpretarse con precaución y confirmarse mediante otros métodos de diagnóstico.

#### **Administración**

La adición de otros medicamentos o el uso de una técnica de administración incorrecta puede dar lugar a la aparición de reacciones febriles debido a la posible introducción de sustancias pirogénicas. En caso de reacción adversa, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente.

Para obtener información sobre las incompatibilidades y la preparación del producto y los aditivos.

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

##### **Embarazo y lactancia**

No hay datos sobre el uso de en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, los beneficios y riesgos potenciales para pacientes individuales deben evaluarse cuidadosamente antes de administrar a mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Se debe tener especial precaución al administrar a mujeres embarazadas durante el trabajo de parto, especialmente con respecto al sodio sérico si se administra en combinación con oxitocina.

##### **Fertilidad**

No hay información sobre los efectos de la sobre la fertilidad.

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

No hay información sobre los efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### **Dosificación y grupo Etario:**

**Para adultos, adultos mayores y adolescentes (a partir de 12 años):**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



El equilibrio hídrico, los electrolitos séricos y el equilibrio ácido-base deben controlarse antes o durante la dosificación, con especial atención al sodio sérico en pacientes con liberación excesiva no osmótica de vasopresina (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, SIADH) y en pacientes tratados concomitantemente con fármacos agonistas de la vasopresina. debido al riesgo de hiponatremia nosocomial. El control del sodio sérico es particularmente importante para los solutos hipotónicos.

**Tonicidad de la INYECCION MULTIPLE DE ELECTROLITOS TIPO I: 295 mOsm/l (aproximadamente).**

El volumen y la velocidad de la perfusión dependen de la edad, el peso, el estado clínico (p. ej., quemaduras, cirugía, traumatismo craneoencefálico, infecciones) y el tratamiento concomitante debe ser determinado por el médico consultor especializado en el campo de las terapias con solutos intravenosos. La dosis recomendada es:

- 500 ml a 3 litros/24 h.

#### Tasa de administración

La velocidad de infusión suele ser de 40 ml/kg/24h en adultos, ancianos y adolescentes.

Cuando se utiliza para la reposición de líquidos intraoperatorios, la tasa normal puede ser mayor y es de aproximadamente 15 ml/kg/h.

#### Uso en personas mayores

Por lo general, las personas mayores tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades cardíacas, renales, hepáticas u otras enfermedades y, a menudo, reciben tratamientos farmacológicos concomitantes. Es importante tener esto en cuenta a la hora de elegir qué solución administrar, cuánto infundir y qué rendimiento de administración.

#### Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de en niños no se ha establecido en ensayos clínicos adecuados y bien controlados. El tratamiento de los pacientes pediátricos está descrito en la literatura.

#### La dosis varía según el peso:

- Peso corporal de 0 a 10 kg: hasta 100 ml/kg/24 h
- Peso corporal de 10 a 20 kg: 1000 ml + (50 ml/kg por encima de 10 kg)/24 h
- Peso corporal > 20 kg: 1500 ml + (20 ml/kg por encima de 20 kg)/24 h

#### La velocidad de administración varía según el peso:

- Peso corporal de 0 a 10 kg: 6-8 ml/kg/h
- Peso corporal de 10 a 20 kg: 4-6 ml/kg/h
- Peso corporal > 20 kg: 2-4 ml/kg/h

#### Forma de administración:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración se realiza por vía intravenosa.

La solución debe administrarse con equipos estériles y mediante técnica aséptica. El equipo debe cebarse con la solución para evitar que entre aire en el sistema.

Esta solución se puede administrar antes, durante o después de una transfusión de sangre.

Debido a su iso-osmolalidad, esta solución también puede administrarse a través de una vena periférica.

La solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas o decoloración antes de su administración. Úselo solo si la solución es transparente y la bolsa está intacta.

Retire el envoltorio exterior solo inmediatamente antes de usar. El envase interior garantiza la esterilidad de la solución. Administrar inmediatamente después de la inserción del kit de perfusión.

No utilice bolsillos de plástico para las conexiones en cadena. Este uso podría dar lugar a una embolia gaseosa debido a la aspiración de aire residual de la primera bolsa antes de completar la administración de la solución de la segunda bolsa. La aplicación de presión a la bolsa de plástico flexible que contiene la solución intravenosa para aumentar el flujo puede provocar una embolia gaseosa si el aire residual de la bolsa no se evacua completamente antes de la administración.

El uso de un equipo de administración intravenosa con una entrada al aire libre podría provocar una embolia gaseosa. Los equipos de administración intravenosa con una entrada al aire libre no deben usarse con bolsas de plástico blandas.

Los aditivos pueden introducirse antes o durante la perfusión a través del lugar de inyección.

**Interacciones:**

**Fármacos que aumentan el efecto de la vasopresina**

Los fármacos enumerados a continuación aumentan el efecto de la vasopresina, lo que resulta en una disminución de la excreción renal de agua libre de electrolitos y puede causar un mayor riesgo de hiponatremia nosocomial después de una fluidoterapia intravenosa mal equilibrada.

- Los medicamentos que estimulan la liberación de vasopresina incluyen: clorpropamida, clofibrato, carbamazepina, vincristina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, 3,4-metilendioxi-N-metanfetamina, ifosfamida, antipsicóticos, narcóticos.

- Los fármacos que potencian la liberación de vasopresina incluyen: clorpropamida, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ciclofosfamida.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Entre los análogos de la vasopresina se encuentran: desmopresina, oxitocina, terlipresina.

Otros medicamentos que aumentan el riesgo de hiponatremia también incluyen diuréticos en general y medicamentos antiepilépticos como la oxcarbazepina.

#### INTERACCIÓN RELACIONADA CON EL SODIO

- + Corticosteroides/esteroides y carbenoxolona que se asocian con retención de sodio y agua (con edema e hipertensión).

#### INTERACCIÓN RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE POTASIO

Las siguientes combinaciones aumentan la concentración de potasio en plasma y pueden conducir a una hiperpotasemia potencialmente mortal en la insuficiencia renal al aumentar el efecto hiperpotasémico:

- + Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, canreonato de potasio, espironolactona, triamtereno, solos o combinados).

- + Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y, por extrapolación, antagonistas de los receptores de angiotensina II que pueden provocar hiperpotasemia potencialmente mortal.

- + Tacrolimus, ciclosporina.

La administración de potasio en pacientes tratados con estos fármacos puede provocar hiperpotasemia grave y potencialmente mortal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave.

#### INTERACCIÓN RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE MAGNESIO

- Bloqueadores neuromusculares como la tubocurarina, el suxametonio y el vecuronio cuyos efectos se ven potenciados por el magnesio.

- Acetilcolina cuya liberación y efectos se ven disminuidos por las sales de magnesio, que pueden provocar un bloqueo neuromuscular.

- Aminoácidos antibacterianos y nifedipino que tienen efectos sinérgicos con el magnesio parenteral y empeoran el bloqueo neuromuscular.

#### INTERACCIÓN RELACIONADA CON LA PRESENCIA DE ACETATO Y GLUCONATO (METABOLIZADO A BICARBONATOS)

Se recomienda precaución al administrar en pacientes tratados con fármacos cuya eliminación renal depende del pH. Debido a su efecto alcalinizante (formación de bicarbonato), puede interferir con la eliminación de dichos tratamientos.

El aclaramiento renal de fármacos ácidos como salicilatos, barbitúricos y litio puede aumentar debido a la alcalinización de la orina por bicarbonatos procedentes del metabolismo del acetato y el gluconato.

El aclaramiento renal de fármacos alcalinos, como los simpaticomiméticos (p. ej., efedrina, pseudoefedrina) y los estimulantes (p. ej., sulfato de dexanfetamina, clorhidrato de fenfluramina) puede disminuir.

**Reacciones adversas:**

Las siguientes reacciones adversas se han notificado en la experiencia posterior a la comercialización, con diferentes soluciones electrolíticas similares, y se clasifican por sistemas de órganos MedDRA (SOC) y luego por el término preferido en orden de gravedad, siempre que sea posible.

La frecuencia se define como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ) e indeterminada (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clase de órgano del sistema (SOC)	Reacciones adversas (términos de MedDRA)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad/reacciones a la infusión (incluida la reacción anafilactoide, y lo siguiente: Taquicardia Palpitaciones Dolor en el pecho Molestias en el pecho Disnea Aumento de la frecuencia respiratoria Enrojecimiento de la piel Hiperemia Astenia Sensaciones anormales Piloerección Edema periférico Pirexia Urticaria <i>* Hipotensión, sibilancias, sudores fríos, escalofríos, hiperpotasemia)</i>	Indeterminado
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipervolemia Hiponatremia nosocomial**	Indeterminado
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones Encefalopatía hiponatrémica aguda**	Indeterminado
Trastornos vasculares	Tromboflebitis Trombosis venosa	Indeterminado

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Indeterminado
Trastornos generales y problemas en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de la inyección (p. ej., ardor, fiebre Dolor en el lugar de la inyección Reacción en el lugar de la inyección Flebitis en el lugar de la inyección Irritación en el lugar de la inyección Infección en el lugar de la inyección Extravasación)	Indeterminado
Pruebas biológicas	Resultados falsos positivos en la prueba de EIA de Bio-Rad Platelia Aspergillus	Indeterminado

\* Se han notificado reacciones adversas resaltadas en cursiva con otros productos similares

\*\* La hiponatremia nosocomial puede causar daño cerebral irreversible y la muerte debido al desarrollo de encefalopatía hiponatrémica aguda, frecuencia indeterminada.

### Sobredosis

La administración de grandes cantidades o una administración demasiado rápida pueden producir una acumulación de agua y sodio, lo que aumenta el riesgo de edema, sobre todo si existe una eliminación renal deficiente del sodio. En este caso, puede ser necesaria una diálisis renal adicional.

La administración de potasio en exceso puede favorecer la hiperpotasemia, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Los síntomas son parestesia de las extremidades, debilidad muscular, parálisis, arritmia cardíaca, bloqueo cardíaco, paro cardíaco y confusión mental. El tratamiento de la hiperpotasemia conlleva la administración de calcio, insulina (con glucosa), bicarbonato sódico, resinas de intercambio o diálisis.

La administración de sales de magnesio en exceso por vía parenteral provoca hipermagnesemia, cuyos signos más importantes son disminución de los reflejos profundos de los tendones y depresión respiratoria, ambos debidos al bloqueo neuromuscular. Otros síntomas de la hipermagnesemia son náuseas, vómitos, eritema, sed, hipotensión debida a la vasodilatación periférica, somnolencia, confusión, debilidad muscular, bradicardia, coma y paro cardíaco. Un paciente con hipermagnesemia supraletal fue tratado satisfactoriamente con ventilación asistida, cloruro cálcico administrado por vía intravenosa y diuresis forzada con infusiones de manitol.

La administración de sales de cloruro en exceso puede provocar una pérdida de bicarbonato, lo que tiene un efecto acidificante.

La administración en exceso de compuestos como el acetato sódico y el gluconato sódico, que se metabolizan para formar el anión bicarbonato, puede provocar hipopotasemia y alcalosis metabólica, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal. Algunos de los síntomas pueden ser cambios de humor, cansancio, disnea, debilidad muscular y ritmo cardíaco irregular. Se pueden dar casos de hipertonia muscular, temblores y tetania, sobre todo en pacientes con hipocalcemia. El tratamiento de la alcalosis metabólica asociada a

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**una sobredosis de bicarbonato consiste principalmente en una corrección adecuada del equilibrio hidroelectrolítico.**

Vía de Administración: Intravenosa

Norma Farmacológica: 10.3.0.0.N60

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
B05XA30	CLORURO DE SODIO+ GLUCONATO DE SODIO + ACETATO DE SODIO 3H2O + CLORURO DE POTASIO + CLORURO DE MAGNESIO 6 H2O	SOLUCIÓN INYECTABLE	0,526 g + 0,505 g + 0,368 g + 0,037 g + 0,030 g / 100 ml.

### 3.1.13.2 OLMESARTAN MEDOXOMIL + HIDROCLOROTIAZIDA

Expediente : 20197826

Radicado : 20211032740

Fecha : 24/02/2021

Interesado : FARMACEUTICA PARAGUAYA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Importados

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de olmesartán medoxomil y 25 mg de hidroclorotiazida.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto e información farmacológica: indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta relacionadas para el producto en mención, teniendo en cuenta la documentación allegada por el interesado mediante radicado No. 20211032740 del 24/02/2021, y, que no se encuentra información aprobada en actas.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211032740 se solicita conceptuar la información farmacológica para la asociación de olmesartán medoxomil más hidroclorotiazida tabletas por 40 más 25 mg en la indicación “*Tratamiento de la hipertensión arterial esencial*”.

La Sala recomienda aprobar la información farmacológica para las asociaciones de olmesartan medoxomil más hidroclorotiazida tabletas por 40 más 25 mg, 40 más 12.5 mg y 20 más 25 mg así:

Concentración:

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y 25 mg de hidroclorotiazida.
- Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil y 12.5 mg de hidroclorotiazida.
- Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil y 25 mg de hidroclorotiazida.

**Forma farmacéutica: Tableta**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de la hipertensión arterial esencial**

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o pacientes hipersensibles a las sustancias derivadas de sulfonamida

Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años.

No coadministrar con aliskireno en pacientes con diabetes.

**Insuficiencia renal**

Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia, hiponatremia y sintomática.

hiperuricemia.

Insuficiencia hepática moderada y grave, colestasis y obstrucción biliar.

**Advertencias y precauciones:**

#### **Depleción de volumen intravascular**

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, en pacientes que tienen deficiencia de volumen y/o sodio debido a una terapia diurética vigorosa. Estas condiciones deben corregirse antes de la administración de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

#### **Insuficiencia renal y trasplante de riñón**

Olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min) es 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. Sin embargo, en estos pacientes olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 20 mg/12,5 mg y 20 mg/25 mg deben administrarse con precaución y periódicamente. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico.

En pacientes con insuficiencia renal puede producirse azotemia asociada a diuréticos tiazídicos función. Si la insuficiencia avanza, se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con diuréticos.

#### **Deterioro hepático**

Actualmente no hay datos disponibles con olmesartán medoxomilo en pacientes con enfermedad hepática moderada a grave, la dosis máxima es de 20 mg de olmesartán medoxomilo. Además, se pueden observar alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos durante el tratamiento con tiazida.

Acta No. 12 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva**

Como ocurre con otros vasodilatadores, se indica especial precaución en pacientes que padecen estenosis aórtica o mitral, o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

### **Aldosteronismo primario**

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en tales pacientes.

### **Efectos metabólicos y endocrinos**

La terapia con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En pacientes diabéticos, pueden ser necesarios ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la terapia con tiazidas. Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos son efectos no deseados conocidos asociados con la terapia diurética con tiazidas.

### **Desequilibrio electrolítico**

Como para cualquier paciente que recibe terapia diurética, se deben realizar determinaciones periódicas de electrolitos séricos a intervalos apropiados.

Las tiazidas, incluido la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos o electrolitos (incluida la hipopotasemia, la hiponatremia y la alcalosis hipoclorémica). Los signos de advertencia de desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos.

El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan diuresis rápida, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben terapia concomitante con corticosteroides o Hidroclorotiazida. Por el contrario, debido al antagonismo en los receptores de angiotensina-II (AT1) a través del componente olmesartán medoxomilo de este medicamento, puede ocurrir hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca, y diabetes mellitus. Se recomienda un monitoreo adecuado del potasio sérico en pacientes en riesgo.

Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de sal que contienen potasio y otros productos medicinales que pueden aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) deben administrarse con precaución junto con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida.

No hay evidencia de que el olmesartán medoxomilo reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruro generalmente es leve y generalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en la orina y causar una elevación intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



del calcio. La hipercalcemia puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

#### **Efusión coroidea, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en efusión coroidea con defecto en el campo visual, miopía transitoria y glaucoma de ángulo agudo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente ocurren dentro de horas a semanas después del inicio del medicamento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos rápidos si la presión intraocular permanece descontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo agudo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o penicilinas.

#### **Prueba antidopaje**

La hidroclorotiazida contenida en este producto medicinal podría producir un resultado analítico positivo en una prueba antidopaje.

#### **Embarazo**

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial la terapia continua con antagonistas del receptor de la angiotensina II, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a tratamientos alternativos antihipertensivos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II debe suspenderse de inmediato y, si corresponde, se debe iniciar una terapia alternativa.

#### **Toxicidad respiratoria aguda**

Se han reportado casos muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar generalmente se desarrolla dentro de minutos a horas después de la ingestión de hidroclorotiazida. Al principio, los síntomas incluyen disnea, fiebre, deterioro pulmonar e hipotensión. Si se sospecha el diagnóstico de SDRA, olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida debe retirarse y administrarse el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que previamente experimentaron SDRA después de la ingesta de hidroclorotiazida.

#### **Otros**

Al igual que con cualquier agente antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica podría resultar en un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con dicho historial.

Se ha informado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos.

Dosificación y grupo etario:

### Posología

#### Adultos

La dosis recomendada de Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg o Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/25 mg es de 1 comprimido al día.

Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no esté adecuadamente controlada solo con olmesartán medoxomilo 40 mg.

#### Insuficiencia renal

Olmesartán/Hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

La dosis máxima de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, debido a la experiencia limitada con dosis más altas en este grupo de pacientes, y se recomienda un monitoreo periódico.

Por lo tanto, Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y 40 mg/25 mg están contraindicados en todas las etapas de la insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y 40 mg/25 mg deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda un monitoreo cercano de la presión arterial y la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que están recibiendo diuréticos y/o otros agentes antihipertensivos.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe exceder los 20 mg una vez al día.

No hay experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y 40 mg/25 mg no deben usarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, así como en colestasis y obstrucción biliar.

#### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de olmesartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Forma de administración

**Olmesartán/Hidroclorotiazida se administra una vez al día, con o sin alimentos. La tableta debe ser tragada con una cantidad suficiente de líquido. La tableta no debe ser masticada y debe ser tomada a la misma hora cada día.**

### Vía de Administración:

Oral

### Interacciones:

### Uso concomitante no recomendado

#### Litio

Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y, raramente, con antagonistas del receptor de la angiotensina II. Además, la eliminación renal del litio se reduce por las tiazidas y, en consecuencia, el riesgo de toxicidad por litio puede aumentar. Por lo tanto, no se recomienda el uso combinado de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida y litio. Si el uso de la combinación resulta necesario, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de litio.

### Uso concomitante que requiere precaución

#### Baclofeno

Puede ocurrir potenciación del efecto antihipertensivo.

#### Medicamentos antiinflamatorios no esteroides

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

En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o ancianos con función renal comprometida), la administración concomitante de antagonistas del receptor de la angiotensina II y agentes que inhiben la ciclooxigenasa puede resultar en un deterioro adicional de la función renal, incluida la posible insuficiencia renal aguda, que generalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar el monitoreo de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente después.

### Uso concomitante a tener en cuenta

#### Amifostina

**Puede ocurrir potenciación del efecto antihipertensivo.**

### Otros agentes antihipertensivos

**El efecto de reducción de la presión arterial de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida puede aumentar con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos**  
**Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.**

**Interacciones potenciales relacionadas con olmesartán medoxomilo**

**Uso concomitante no recomendado**

**IECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskiren**

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de IECA, bloqueadores del receptor de la angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperkalemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa sobre el SRAA.

**Información adicional**

Después del tratamiento con antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio), se observó una reducción modesta en la biodisponibilidad de olmesartán.

Olmesartán medoxomilo no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética o farmacodinámica de la warfarina o en la farmacocinética de la digoxina.

La coadministración de olmesartán medoxomilo con pravastatina no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ninguno de los componentes en sujetos sanos.

Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes sobre las enzimas del citocromo P450 humano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 in vitro, y no tuvo efectos inductores o mínimos sobre las actividades de citocromo P450 en ratas. No se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y productos medicinales metabolizados por las enzimas del citocromo P450 mencionadas anteriormente.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento con olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida son dolor de cabeza (2.9 %), mareos (1.9 %) y fatiga (1.0 %).

La hidroclorotiazida puede causar o exacerbar la depleción de volumen, lo que puede llevar a desequilibrios electrolíticos.

La seguridad de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y 40 mg/25 mg fue investigada en ensayos clínicos en 3,709 pacientes que recibieron olmesartán medoxomilo en combinación con hidroclorotiazida.

Otras reacciones adversas reportadas con la combinación de dosis fija de olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida en las dosis más bajas de 20 mg/12.5 mg y 20 mg/25 mg pueden ser potenciales reacciones adversas con Olmesartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12.5 mg y 40 mg/25 mg.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas de olmesartán medoxomilo/hidroclorotiazida en ensayos clínicos, estudios de seguridad post-autorización e informes espontáneos se resumen en la tabla siguiente, así como las reacciones adversas de los componentes individuales olmesartán medoxomilo e hidroclorotiazida basadas en el perfil de seguridad conocido de estas sustancias.

Se han utilizado las siguientes terminologías para clasificar la ocurrencia de reacciones adversas: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1 Clasificación de Reacciones Adversas**

MedDRA Clase de Órganos del Sistema	Reacción Adversa	Frecuencia
Metabolismo y desordenes nutricionales	Hipercolesterolemia	Poco común
	Hipertrigliceridemia	Poco común
	Hiperuricemia	Poco común
Desordenes del sistema nervioso	Pérdida de consciencia	Rara
	Mareos, Aturdimiento	Común
	Dolor de Cabeza	Común
	somnolencia	Poco común
Desordenes del equilibrio	Síncope	Poco común
	Vértigo	Poco común
Desordenes Cardiacos	Palpitaciones	Poco común
Desordenes vasculares	Embolismo	Poco común
	Hipotensión, hipotensión ortostática	Poco común
Desordenes Gastrointestinales	Dolor abdominal	Poco común
	Diarrea	Poco común
	Dispepsia	Poco común
	Náuseas, Vómitos	Poco común
Desordenes de la piel	Escema	Poco común
	Rash	Poco común
	Urticaria	Raro
Tejido Musculo esquelético y Conectivo	Artralgia	Poco común
	Espasmos musculares	Poco común
	Mialgia	Poco común
	Dolor en extremidades	Poco común
Desordenes renales y urinarios	Falla renal	Rara
	Hematuria	Poco común
Sistema reproductivo	Disfunción eréctil	Poco común

Acta No. 12 de 2024 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Desordenes generales	Abstemia	Común
	Dolor en el pecho	Común
	Fatiga	Común
	Edema Periférico	Común

**Condición de Venta: Con fórmula facultativa**

**Adicionalmente, la(s) concentración(es) de principio activo y forma farmacéutica fue(ron) incluida(s) en Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30**

### 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.3.1 FINASTERIDA 1 MG TABLETAS

Expediente : 19981163  
 Radicado : 20191158242 / 20201007750  
 Fecha : 17/01/2020  
 Interesado : AMERICAN GENERICS S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta contiene finasterida 1.0 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el tratamiento de hombres con el patrón masculino de pérdida del cabello (alopecia androgénica) para incrementar el crecimiento de cabello y evitar que este se siga cayendo.

Contraindicaciones:

Mujeres embarazadas o que puedan embarazarse. No está indicado para usarlo en mujeres o niños. Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Se debe monitorear estrechamente los efectos del medicamento relacionados con el aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado. Se solicita a los médicos reportar los casos relacionados como sospechosos.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de presentar episodios depresivos. Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre las cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil, y trastornos de la eyaculación

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2019050286 del 7 de noviembre de 2019 al producto FINASTERIDA 1 mg TABLETAS registrado a favor del titular AMERICAN GENERICS S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo al concepto del Acta No. 13 de 2019 SEM numeral 3.3.1.

**CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que existe evidencia que el uso de finasterida en el**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

tratamiento de alopecia androgénica se puede asociar con trastornos sexuales, depresión y síndrome post-finasterida, cuya relevancia clínica continua en estudio. Por lo anterior, la Sala recomienda que los titulares de medicamentos que tengan como principio finasterida con la indicación “alopecia androgénica” incluyan el siguiente texto como parte de la indicación:

**Limitación de uso: para el tratamiento de la alopecia androgénica se debe discutir cuidadosamente con el paciente los riesgos de trastornos sexuales y depresión asociados con finasterida.**

**Finalmente, la Sala recomienda dar por cerrado el llamado a revisión de oficio para el principio activo finasterida.**

### 3.3.2 VITAMINA C SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19943196  
Radicado : 20201052195 / 20201225301  
Fecha : 30/11/2020  
Interesado : LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada ampolla de solución inyectable por 5 ml contiene ácido ascórbico usp (vitamina c) 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicado en la prevención y tratamiento del escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de VITAMINA C, tales como traumas, quemaduras, cirugías, durante el embarazo o en deficiencias de VITAMINA C asociadas al alcoholismo y al tabaquismo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2020020210 del 23 de junio de 2020 al producto VITAMINA C SOLUCION INYECTABLE registrado a favor del titular LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 02 de 2015 SEMPB numeral 3.8.2, Acta No. 18 de 2017 SEMPB Segunda parte numeral 3.7.1 y Acta No. 17 de 2018 SEM numeral 3.3.10.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al llamado de revisión de oficio emitido bajo Resolución No. 2020020210 del 23 de junio de 2020, la Sala encuentra que el interesado aclara que su producto no está diseñado para megadosis de vitamina C y que por tanto, no le aplica el llamado a revisión de oficio; sin embargo, la Sala encuentra que las indicaciones aprobadas no corresponden con el concepto emitido en el Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.13.10., en la cual se conceptuó que para los medicamentos cuyo principio activo es Vitamina C con forma farmacéutica solución inyectable, la

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

indicación es: **“tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada”**. Por lo anterior, la Sala recomienda actualizar la información farmacológica del producto de la referencia, acorde con lo conceptualizado en el Acta No. 21 de 2021 SEM numeral 3.1.13.10.

### 3.3.3 DOXU ® 5/250 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20086917  
Radicado : 20211279072 / 20231030501 / 20231033342  
Fecha : 16/02/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta recubierta contiene: hidrocodona bitartrato 5,00 mg, naproxeno sódico equivalente a naproxeno 250,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Analgésico: indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptualizar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028043 del 11 de agosto de 2022 al producto DOXU ® 5/250 MG TABLETA RECUBIERTA registrado a favor del titular LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO**: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028043 del 11 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más naproxeno sódico tableta recubierta 5/250 mg (Doxu®).

La Sala concuerda con el interesado en la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, concuerda en que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.4 DOLIREN® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20087008  
Radicado : 20211279082 / 20231028943 / 20231033290  
Fecha : 16/02/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada tableta recubierta contiene hidrocodona bitartrato disesquihidrato 5,00 mg, acetaminofén 325,00 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028045 del 11 de agosto de 2022 al producto DOLIREN® TABLETAS RECUBIERTAS registrado a favor del titular LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022028045 del 11 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más acetaminofén tableta recubierta 5/325 mg (Doliren®).

La Sala concuerda con el interesado en la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, concuerda en que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.5 DOLIREN® 7,5

Expediente : 20137593  
Radicado : 20211279126 / 20231034665 / 20231033667  
Fecha : 16/02/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta contiene hidrocodona bitartrato 7,5 mg, acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:  
Alivio del dolor moderado a severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022029228 del 19 de agosto de 2022 al producto DOLIREN® 7,5 registrado a favor del titular LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022029228 del 19 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más acetaminofén tableta 7.5/325 mg (Doliren®).

La Sala concuerda con el interesado en la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, concuerda en que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNIMB numeral 3.8.1.

**Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.6 DOLIREN® PLUS

Expediente : 20137591  
Radicado : 20211279109 / 20231041412 / 20231034649  
Fecha : 17/02/2023  
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta recubierta contiene hidrocodona 10 mg, acetaminofén 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Las tabletas de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio del dolor moderado hasta moderadamente severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022029226 del 19 de agosto de 2022 al producto DOLIREN® PLUS registrado a favor del titular LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022029226 del 19 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más acetaminofén tableta 10/325 mg (Doliren® PLUS).

La Sala concuerda con el interesado en la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, concuerda en que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.7 CODALGEN® F

Expediente : 20138422  
Radicado : 20211279203 / 20231007681  
Fecha : 18/01/2023

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : LABORATORIOS MK S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén (paracetamol) 325 mg, codeína fosfato 30 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico en trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias músculo-esqueléticas y neuralgias, ejerce acción anti-pirética.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030479 del 25 de agosto de 2022 al producto CODALGEN® F registrado a favor del titular LABORATORIOS MK S.A.S, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279203 / 20231007681 se solicita conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030479 del 25 de agosto de 2022 al producto Codalgen® F tabletas Acetaminofén + Fosfato de codeína mg 325/30 mg.**

**La Sala comprende la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, reconoce que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.**

**La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.**

**La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.**

**La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada**

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.8 DICLOFENACO SODICO / TRAMADOL HCL 25 MG/25MG

Expediente : 20154923  
Radicado : 20211279205 / 20231007958  
Fecha : 18/01/2023  
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta recubierta contiene diclofenaco sódico 25,0 mg, tramadol HCL 25,0 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

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

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030480 del 25 de agosto de 2022 al producto DICLOFENACO SODICO / TRAMADOL HCL 25 mg/25mg registrado a favor del titular LABORATORIOS MK S.A.S, para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279205 / 20231007958 se solicita conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



mediante Resolución No. 2022030480 del 25 de agosto de 2022 al producto diclofenaco + tramadol HCL mg 25 mg/25 mg tableta recubierta.

La Sala comprende la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, reconoce que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.9 FASTFEN TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19934333  
Radicado : 20211279224 / 20231041014  
Fecha : 21/02/2023  
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta recubierta contiene acetaminofén 325 mg; tramadol clorhidrato 37.5 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento sintomático del dolor agudo moderado a severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030481 del 25 de agosto de 2022 al producto FASTFEN TABLETA RECUBIERTA registrado a favor del titular LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO**: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279224 / 20231041014 se solicita conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030481 del 25 de agosto de 2022 al producto Fastfen® acetaminofén + tramadol clorhidrato 325 mg/ 37.5 mg tableta recubierta.

La Sala comprende la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, reconoce que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.10 FASTFEN JARABE

Expediente : 19948799  
Radicado : 20211279230 / 20231043856  
Fecha : 23/02/2023  
Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada 100 ml de jarabe contiene acetaminofén 6,5 mg, tramadol HCL 0,75 g

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Analgésico para el dolor moderado a severo agudo o crónico.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030482 del 25 de agosto de 2022 al producto FASTFEN JARABE registrado a favor del titular LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211279230 / 20231043856 se solicita conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030482 del 25 de agosto de 2022 al producto Fastfen® jarabe acetaminofén + tramadol clorhidrato 6,5 mg/ 0,75 g.

La Sala comprende la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, reconoce que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.3.11 FENALGEX

Expediente : 20103181  
Radicado : 20211279618 / 20231007992  
Fecha : 18/01/2023  
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada tableta contiene acetaminofén 325 mg, hidrocodona bitartrato 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se indican para el alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030484 del 25 de agosto de 2022 al producto FENALGEX® registrado a favor del titular TECNOQUIMICAS S.A., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.4.2, 3.3.5 y 3.3.19.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030484 del 25 de agosto de 2022 por parte del titular del medicamento que contiene hidrocodona bitartrato más acetaminofén tableta 5/325 mg (Fenalgex®).

La Sala concuerda con el interesado en la importancia del diagnóstico y tratamiento adecuados de dolor para pacientes, prescriptores y salud pública, así mismo, concuerda en que la evidencia demuestra: 1) la eficacia del manejo multimodal del dolor, 2) la utilidad de la asociación de opioides y no opioides en el tratamiento del dolor agudo moderado a severo de cualquier etiología y del dolor crónico de origen oncológico y 3) el riesgo de adicción asociado al uso de opioides que depende, entre otros factores, del tipo de opioide, siendo los de la Lista 1 de la JIFE los de mayor riesgo.

La Sala considera que la evidencia disponible sugiere que en el tratamiento prolongado de dolor crónico no oncológico la eficacia de la asociación de analgésicos opioides con no opioides es limitada y no sugiere un balance beneficio/riesgo favorable, las recomendaciones de guías de práctica clínica sobre el uso de opioides en dolor crónico no oncológico se basan en evidencia de baja o muy baja certeza.

La Sala considera que las evaluaciones realizadas y recomendaciones derivadas por grupos de expertos clínicos son fundamentales para orientar el tratamiento de los pacientes y en la elaboración de guías de práctica clínica, y entiende que sus recomendaciones pueden basarse en opiniones de expertos cuando hay ausencia de evidencia de alta certeza.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala interpreta que el trabajo que le ha sido delegado en el marco normativo colombiano es conceptuar si la evidencia disponible permite establecer un balance beneficio/riesgo con alta certeza científica, tanto de beneficios como de riesgos en el ámbito de cada condición de salud en el contexto colombiano para recomendar la conveniencia de aprobar o no la evaluación farmacológica.

La Sala considera que, por su mayor riesgo de adicción, los medicamentos que contengan opioides de la Lista 1 de la JIFE, por ejemplo, hidrocodona, estén asociados o no con analgésicos no opioides, deben tener orientaciones similares a las propuestas para hidromorfona en el documento “ABECÉ DE LA PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y USO DE HIDROMORFONA – Información para pacientes” publicada por el Fondo Nacional de Estupefacientes en 2023.

Por lo anterior, la Sala recomienda mantener la aprobación de las evaluaciones farmacológicas actualmente vigentes de los medicamentos que contengan asociaciones a dosis fijas de analgésicos opioides y no opioides y que se ajusten a las siguientes indicaciones, las cuales aclaran las conceptuadas en el Acta No. 14 de 2024 SEMNNIMB numeral 3.8.1.

Para medicamentos que contengan opioides como monofármaco o en asociaciones a dosis fijas con analgésicos no opioides:

- Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa.
- Alivio del dolor crónico moderado a severo de origen oncológico.
- Alivio de agudizaciones de dolor crónico de intensidad de moderada a severa de origen no oncológico, como tratamiento a corto plazo.

Finalmente, la Sala recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio al producto de la referencia.

### 3.3.12            DIPIRONA 1 G /2 ML

Expediente        : 19922562  
Radicado         : 20221020437 / 20231053822  
Fecha             : 03/03/2023  
Interesado       : VITALIS S.A. C.I. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional.

Composición: Cada ampolla contiene dipirona sódica monohidrato 1.054 g, equivalente a dipirona sódica (metamizol sódico) 1 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030501 del 25 de agosto de 2022 al producto DIPIRONA 1 G /2 ML registrado a favor del titular VITALIS S.A. C.I., para que presentara la información actualizada de seguridad y eficacia de acuerdo con concepto del Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.3.6

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20221020437 / 20231053822 la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, encuentra que se presenta respuesta al llamado de revisión de oficio realizado mediante Resolución No. 2022030501 del 25 de agosto de 2022 al producto dipirona 1 G /2 mL con base en concepto emitido en Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.3.6. para medicamentos que contengan dipirona, en el que se recomendó reevaluar el balance beneficio- riesgo de dipirona a la luz del estado del arte.

La Sala concuerda con el interesado en cuanto a que dipirona es un medicamento eficaz para dolor y fiebre, similar a acetaminofén y AINEs; tiene riesgo de anafilaxis e hipotensión aguda no alérgica, los cuales son poco frecuentes y existe controversia sobre la importancia del riesgo de agranulocitosis en poblaciones como la colombiana.

Por lo anterior, la Sala recomienda que la indicación para los medicamentos que contengan dipirona es: *“control de la fiebre y alivio del dolor cuando fallan o no se recomiendan o no se dispone de acetaminofén o AINEs”*.

Finalmente, la Sala recomienda asimismo las formulaciones con principio activo dipirona para administración parenteral sean de uso institucional o intrahospitalario.

### 3.4 ACLARACIONES

#### 3.4.1 TIOTEPA

Expediente : 20190571 / 20190566

Interesado : STENDHAL COLOMBIA S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

**Solicitud:** El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la aclaración de la forma farmacéutica para los productos con principio activo Tiotepa (Polvo) y el correspondiente ajuste de la norma farmacológica, toda vez que, se evidencian diferencias entre lo aprobado y lo establecido en el Estándar de datos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 26 de 2016 SEMPB numeral 3.16.5, Acta No. 17 de 2021 SEM numeral 3.3.4, Acta No. 09 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 y Acta No. 13 de 2023 SEM numeral 3.1.6.6, en el sentido de indicar que, de acuerdo con el Estándar de datos, la forma farmacéutica para los productos con principio activo Tiotepa (Polvo) es como se indica a continuación y no como las actas mencionadas.

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Forma farmacéutica: Polvo liofilizado**

Adicionalmente, se aclara la Norma farmacológica 6.0.0.0.N10, referente a la forma farmacéutica para los productos con principio activo Tiotepa (Polvo) en las concentraciones de 15 mg y 100 mg, así:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCNETRACIÓN
L01AC01	TIOTEPA (THIOTEPA)	POLVO LIOFILIZADO	15 mg / Vial, al reconstituir con 1,5 mL la concentración es de 10 mg / mL
L01AC01	TIOTEPA (THIOTEPA)	POLVO LIOFILIZADO	100 mg / Vial, tras reconstituir con 10 mL la concentración es de 10 mg / mL

Finalmente, se solicita al Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, notificar a los titulares de todos los productos con principio activo Tiotepa (Polvo), con el fin de ajustar su forma farmacéutica de conformidad con el presente concepto.

Siendo las 16:00 del día 13 de septiembre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

\_\_\_\_\_  
**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

\_\_\_\_\_  
**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

\_\_\_\_\_  
**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

\_\_\_\_\_  
**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2024 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16



---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 12 de 2024 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16