



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 02 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA DEL 09, 10, 11 DE FEBRERO DE 2022

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 Producto nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 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 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

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

Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 01 de 2022 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1.	TRAMACONTIN	150	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					
	TRAMACONTIN	200	mg	COMPRIMIDOS	DE	LIBERACION
	PROLONGADA					

Expediente : 20007654
Radicado : 20191153508 / 20211031832
Fecha : 12/08/2019
Interesado : Mundipharma Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Tramadol Clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótrpos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de tramadol (400mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida con síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas),

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótropos.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más comunes con tramadol son náusea, vómito, mareo, fatiga, sudoración, sequedad de boca.

Efectos cardiovasculares: Tramadol puede alterar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se cree que estas acciones están inducidas por un mecanismo simpaticomimético de los opiáceos, pero a las dosis recomendadas de hasta 400 mg/día no resultan clínicamente relevantes ni siquiera en pacientes con enfermedad cardíaca.

Riesgo de tolerancia, dependencia y potencial de abuso: Los datos en humanos han mostrado que el tratamiento a largo plazo en humanos con tramadol no induce la dependencia. Más aún, estudios recientes en los EUA, mostraron que cuando se suministró tramadol a humanos voluntarios hasta 150mg, los cambios conductuales y mióticos no difirieron de los observados con el placebo.

Tramacontin® presenta un perfil de tolerabilidad dosis - dependiente previsible.

- Los principales efectos adversos a TramaContin® de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento) o a nivel del SNC (mareos, somnolencia, cefalea), son de carácter leve y transitorio.
- La tolerabilidad de TramaContin® mejora con el tiempo de tratamiento. A medida que avanza el periodo de tratamiento el paciente acepta y tolera mejor tramadol, aspecto importante en pacientes con procesos dolorosos crónicos.
- TramaContin® por su formulación única y original en comprimidos de liberación prolongada y controlada, mejoran la tolerabilidad de tramadol.
- TramaContin® al mantener niveles séricos constantes y uniformes dentro de un rango eficaz pero no tóxico, evitan que se requieran tomas adicionales de tramadol u otra medicación analgésica de rescate, que empeoren la seguridad del tratamiento.
- TramaContin® a diferencia de otros analgésicos opiáceos, a dosis terapéuticas no presentan riesgo de depresión respiratoria, tolerancia, dependencia o adicción.

A diferencia de otros analgésicos Opioides, tramadol tiene baja propensión a causar dependencia física.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El síndrome de abstinencia ha sido raramente reportado con el uso crónico de tramadol. Tramadol en general se considera que tiene bajo riesgo de abuso o dependencia física comparado con otros analgésicos Opioides.

No se han encontrado reportes de casos de sobredosis con presentación de tramadol de dos veces al día. En caso de manejar una sobredosis, la atención primaria se debe dar con manejo de la vía aérea y el mantenimiento de la función cardiovascular. El antídoto es Naloxona.

Interacciones:

Interacciones fármaco-fármaco

Tramadol es ampliamente metabolizado en el hígado vía las enzimas CYP2D6 y CYP3A, y por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estas y otras enzimas hepáticas pueden afectar las propiedades farmacocinéticas del tramadol. Las interacciones medicamentosas en estas vías, que inhiben estos citocromos, podrían conducir a toxicidades clínicamente significativas o a alteraciones en los efectos analgésicos.

La inhibición del metabolismo de tramadol podría atenuar el efecto analgésico dado que M1 posee efecto analgésico importante. Esto se podría dar, entre otros con ondansetron paroxetina.

Por su parte Ritonavir podría incrementar el efecto analgésico del tramadol.

Efectos del Tramadol sobre Medicamentos Concomitantes

Tramadol por sí mismo no induce o inhibe el metabolismo de sustratos de prueba de muchos citocromos hepáticos

Tramadol es metabolizado por las enzimas CYP2D6 y así mismo lo son, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Es así como estos últimos medicamentos pueden incrementar la serotonina en el cerebro, con riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico.

En un estudio controlado aleatorizado en 10 humanos voluntarios, la ingestión de 100mg de tramadol 1.5h antes de la administración oral de 10mg de oxicodona de liberación inmediata no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con respecto a los parámetros farmacocinéticos evaluados (Cmax, Tmax, CI/F).

Efectos de Medicamentos Concomitantes sobre Tramadol

Las interacciones entre tramadol y carbamazepina, cimetidina, quinidina, paroxetina y metadona han sido evaluadas. La carbamazepina, inductor enzimático general disminuye

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y la cimetidina, inhibidor no específico incrementa la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del tramadol. Del mismo modo, la quinidina, inhibidor selectivo del CYP2D6 resulta en elevadas concentraciones séricas de tramadol y disminuye las concentraciones M1 (Metabolito O-desmetilado que es el principal metabolito activo) y por lo tanto puede suprimir la actividad analgésica del tramadol. La significancia clínica de esta interacción no ha sido completamente investigada. Se puede asumir que estas interacciones tendrán algún tipo de efecto antagónico sobre la eliminación de tramadol y la formación de M1 (ambos agentes son terapéuticamente activos) anulando el efecto de ambos y por lo tanto sin grandes diferencias farmacodinámicas. Por lo tanto, los cambios farmacocinéticos inducidos por la comedición afectarán fuertemente la acción terapéutica del tramadol, y consecuentemente la relevancia clínica de todas estas interacciones cinéticas es cuestionable y debe ser aún determinada.

La carbamazepina es conocida como un inductor de la actividad de enzimas hepáticas y, de hecho, el metabolismo del tramadol está marcadamente incrementado en pacientes que toman carbamazepina crónicamente. El C_{max} y $t_{1/2}$ de una dosis única oral de tramadol se redujeron en un 50% luego de la coadministración de carbamazepina. Por lo tanto, puede ser requerida dos veces la dosis diaria recomendada de tramadol en pacientes que están tomando carbamazepina concomitantemente en una terapia de hasta 800mg diarios.

La cimetidina, un inhibidor conocido de las enzimas hepáticas, no altera significativamente el metabolismo de tramadol, por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis de tramadol para pacientes que también están tomando cimetidina.

El pretratamiento de voluntarios sanos con paroxetina, el cual es el inhibidor más potente del CYP2D6 de los tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del metabolito activo demetilado de tramadol en un 67%, y esta disminución estuvo correlacionada con la reducción significativa de la actividad analgésica en los desenlaces del dolor al frío y estimulación eléctrica. En un estudio en metabolizadores CYP2D6 sanos, la coadministración de paroxetina causó una inhibición dosis-dependiente del metabolismo de tramadol por un incremento en las dos relaciones metabólicas urinarias (+)-tramadol / (+)-M1.

La metadona inhibe el metabolismo de tramadol mediado por el CYP2D6 a M1. Por lo tanto, como el grado de analgesia opioide es ampliamente dependiente de la formación de M1, los pacientes en mantenimiento con metadona pueden carecer de analgesia adecuada del tramadol oral a dosis normalmente recomendadas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al igual que con todos los analgésicos la dosis diaria de tramadol deberá ajustarse, según el grado de dolor y la respuesta clínica individual de cada paciente, hasta conseguir un control óptimo del dolor (intensidad según escala analógica visual entre 20 y 25 mm).

La dosis óptima diaria de tramadol es aquella que controla el dolor durante un periodo de 24 horas, sin necesidad de más de 2 dosis de medicación analgésica de rescate y sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables.

La dosis inicial recomendada, tanto de Tramacontin® en adultos y niños mayores de 12 años es de 150 mg al día.

Si con 150 mg al día no se consigue el alivio del dolor, se deberá ajustar la dosis elevándola hasta conseguir que el dolor remita. Se recomienda ajustar progresivamente a los pacientes hacia dosis más altas con el fin de minimizar los efectos secundarios de carácter leve y transitorio. Se recomienda no exceder de una dosis total diaria de 400 mg, excepto en circunstancias especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No 2020012727 emitido mediante Acta 12 de 2020 SEM numeral 3.1.3.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.3.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la información allegada como soporte de la seguridad y eficacia del producto Tramacontin 150 mg y 200mg comprimidos de liberación prolongada, fabricado por Bard Pharmaceuticals Limited, Reino Unido.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Tramadol Clorhidrato
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 200 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Analgésico moderadamente narcótico, tratamiento del dolor moderado a severo

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, en ni en niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren animo vigilante.

Precauciones y advertencias:

Solamente puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada con especial precaución en pacientes.

Debe administrarse con la mayor precaución cuando se trata a pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreuro de tramadol (400mg).

El tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida con síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos más comunes con tramadol son náusea, vómito, mareo, fatiga, sudoración, sequedad de boca.

Efectos cardiovasculares: Tramadol puede alterar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se cree que estas acciones están inducidas por un mecanismo simpaticomimético de los opiáceos, pero a las dosis recomendadas de hasta 400 mg/día no resultan clínicamente relevantes ni siquiera en pacientes con enfermedad cardíaca.

Riesgo de tolerancia, dependencia y potencial de abuso: Los datos en humanos han mostrado que el tratamiento a largo plazo en humanos con tramadol no induce la dependencia. Más aún, estudios recientes en los EUA, mostraron que cuando se suministró tramadol a humanos voluntarios hasta 150mg, los cambios conductuales y mióticos no difirieron de los observados con el placebo.

Tramacontin® presenta un perfil de tolerabilidad dosis - dependiente previsible.



- Los principales efectos adversos a TramaContin® de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento) o a nivel del SNC (mareos, somnolencia, cefalea), son de carácter leve y transitorio.
- La tolerabilidad de TramaContin® mejora con el tiempo de tratamiento. A medida que avanza el periodo de tratamiento el paciente acepta y tolera mejor tramadol, aspecto importante en pacientes con procesos dolorosos crónicos.
- TramaContin® por su formulación única y original en comprimidos de liberación prolongada y controlada, mejoran la tolerabilidad de tramadol.
- TramaContin® al mantener niveles séricos constantes y uniformes dentro de un rango eficaz pero no tóxico, evitan que se requieran tomas adicionales de tramadol u otra medicación analgésica de rescate, que empeoren la seguridad del tratamiento.
- TramaContin® a diferencia de otros analgésicos opiáceos, a dosis terapéuticas no presentan riesgo de depresión respiratoria, tolerancia, dependencia o adicción.

A diferencia de otros analgésicos Opioides, tramadol tiene baja propensión a causar dependencia física.

El síndrome de abstinencia ha sido raramente reportado con el uso crónico de tramadol. Tramadol en general se considera que tiene bajo riesgo de abuso o dependencia física comparado con otros analgésicos Opioides.

No se han encontrado reportes de casos de sobredosis con presentación de tramadol de dos veces al día. En caso de manejar una sobredosis, la atención primaria se debe dar con manejo de la vía aérea y el mantenimiento de la función cardiovascular. El antídoto es Naloxona.

Interacciones:

Interacciones fármaco-fármaco

Tramadol es ampliamente metabolizado en el hígado vía las enzimas CYP2D6 y CYP3A, y por lo tanto, los fármacos que actúan sobre estas y otras enzimas hepáticas pueden afectar las propiedades farmacocinéticas del tramadol. Las interacciones medicamentosas en estas vías, que inhiben estos citocromos, podrían conducir a toxicidades clínicamente significativas o a alteraciones en los efectos analgésicos.

La inhibición del metabolismo de tramadol podría atenuar el efecto analgésico dado que M1 posee efecto analgésico importante. Esto se podría dar, entre otros con ondansetron paroxetina.

Por su parte Ritonavir podría incrementar el efecto analgésico del tramadol.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos del Tramadol sobre Medicamentos Concomitantes

Tramadol por sí mismo no induce o inhibe el metabolismo de sustratos de prueba de muchos citocromos hepáticos

Tramadol es metabolizado por las enzimas CYP2D6 y así mismo lo son, todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Es así como estos últimos medicamentos pueden incrementar la serotonina en el cerebro, con riesgo de desarrollar el síndrome serotoninérgico.

En un estudio controlado aleatorizado en 10 humanos voluntarios, la ingestión de 100mg de tramadol 1.5h antes de la administración oral de 10mg de oxicodona de liberación inmediata no demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, con respecto a los parámetros farmacocinéticos evaluados (Cmax, Tmax, Cl/F).

Efectos de Medicamentos Concomitantes sobre Tramadol

Las interacciones entre tramadol y carbamazepina, cimetidina, quinidina, paroxetina y metadona han sido evaluadas. La carbamazepina, inductor enzimático general disminuye y la cimetidina, inhibidor no específico incrementa la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del tramadol. Del mismo modo, la quinidina, inhibidor selectivo del CYP2D6 resulta en elevadas concentraciones séricas de tramadol y disminuye las concentraciones M1 (Metabolito O-desmetilado que es el principal metabolito activo) y por lo tanto puede suprimir la actividad analgésica del tramadol. La significancia clínica de esta interacción no ha sido completamente investigada. Se puede asumir que estas interacciones tendrán algún tipo de efecto antagónico sobre la eliminación de tramadol y la formación de M1 (ambos agentes son terapéuticamente activos) anulando el efecto de ambos y por lo tanto sin grandes diferencias farmacodinámicas. Por lo tanto, los cambios farmacocinéticos inducidos por la comedición afectarán fuertemente la acción terapéutica del tramadol, y consecuentemente la relevancia clínica de todas estas interacciones cinéticas es cuestionable y debe ser aún determinada.

La carbamazepina es conocida como un inductor de la actividad de enzimas hepáticas y, de hecho, el metabolismo del tramadol está marcadamente incrementado en pacientes que toman carbamazepina crónicamente. El Cmax y $t_{1/2}$ de una dosis única oral de tramadol se redujeron en un 50% luego de la coadministración de carbamazepina. Por lo tanto, puede ser requerida dos veces la dosis diaria recomendada de tramadol en pacientes que están tomando carbamazepina concomitantemente en una terapia de hasta 800mg diarios. La cimetidina, un inhibidor conocido de las enzimas hepáticas, no altera significativamente el metabolismo de tramadol, por lo tanto, no se recomienda ajuste de dosis de tramadol para pacientes que también están tomando cimetidina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El pretratamiento de voluntarios sanos con paroxetina, el cual es el inhibidor más potente del CYP2D6 de los tres inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas del metabolito activo demetilado de tramadol en un 67%, y esta disminución estuvo correlacionada con la reducción significativa de la actividad analgésica en los desenlaces del dolor al frío y estimulación eléctrica. En un estudio en metabolizadores CYP2D6 sanos, la coadministración de paroxetina causó una inhibición dosis-dependiente del metabolismo de tramadol por un incremento en las dos relaciones metabólicas urinarias (+)-tramadol / (+)-M1.

La metadona inhibe el metabolismo de tramadol mediado por el CYP2D6 a M1. Por lo tanto, como el grado de analgesia opioide es ampliamente dependiente de la formación de M1, los pacientes en mantenimiento con metadona pueden carecer de analgesia adecuada del tramadol oral a dosis normalmente recomendadas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Al igual que con todos los analgésicos la dosis diaria de tramadol deberá ajustarse, según el grado de dolor y la respuesta clínica individual de cada paciente, hasta conseguir un control óptimo del dolor (intensidad según escala analógica visual entre 20 y 25 mm).

La dosis óptima diaria de tramadol es aquella que controla el dolor durante un periodo de 24 horas, sin necesidad de más de 2 dosis de medicación analgésica de rescate y sin efectos secundarios o con efectos secundarios tolerables.

La dosis inicial recomendada, tanto de Tramacontin® en adultos y niños mayores de 12 años es de 150 mg al día.

Si con 150 mg al día no se consigue el alivio del dolor, se deberá ajustar la dosis elevándola hasta conseguir que el dolor remita. Se recomienda ajustar progresivamente a los pacientes hacia dosis más altas con el fin de minimizar los efectos secundarios de carácter leve y transitorio. Se recomienda no exceder de una dosis total diaria de 400 mg, excepto en circunstancias especiales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N10.

La Sala observa que en el documento “RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO” se refiere al medicamento Zidol® XL 150 mg tabletas de liberación



prolongada, por lo cual llama la atención de que la información del producto debe hacerse con el nombre comercial con el que será registrado en Colombia.

3.1.3.2. TIVONIC® SUNITINIB 50 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201223381
Fecha : 27/11/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S

Composición:

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia poscomercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia poscomercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardíacos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia poscomercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria.

En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia poscomercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas poscomercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($=1/10$)

Frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($=1/1.000$ a $<1/100$)

Raras ($=1/10.000$ a $<1/1.000$)



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b, c} Abscesos ^{c, *} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^c Sepsis ^{c, *}	Fascitis necrotizante [*] Infecciones Bacterianas ^a		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{a, c}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ⁱ	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ^f	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ⁱ	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ^f Accidente cerebro vascular ^f	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ^e	

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^{*,†} Disminución de la fracción de eyección [†]	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^{†,‡} Insuficiencia cardíaca* Cardiomiopatía* Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda* Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral*		Aneurismas y disecciones arteriales*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar* Derrame pleural* Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo [†] Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar* Insuficiencia Respiratoria*		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis [‡] Dolor abdominal [‡] Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal*	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis [†]		

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



	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Fiatulencia Molestias orales Eructos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis* Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel* Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción* Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea* Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Pioderma gangrenoso Necrólisis epidérmica tóxica*	

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



		Dermatitis Trastornos en las uñas ^u			
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga ^x Edema ^y Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada ^z Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	--	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

Acta No. 02 de 2022 SEM

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



- x Fatiga y astenia.
- y Edema facial, edema y edema periférico.
- z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; Sutent no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia poscomercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\approx 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\approx 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes ($<1\%$) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN- α y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN- α . Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en $<1\%$ de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFNa, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3.

No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el



17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepatobiliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sutent, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 mseg con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 mseg) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 mseg. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca. Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de Sutent hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)

Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

Posología

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado.

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nuevo producto
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201223381

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

- 1. Allegar la respuesta a los requerimientos del acta 14 de 2021, numeral 3.1.7.5 en cuanto a:**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estudio con comidas:

- **Allegar los resultados para el parámetro AUC 0-inf.**
- **Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto se comercializa en Austria, Alemania, Chipre, Italia y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países.**

La Sala recuerda al interesado que el presente concepto solo aplica solo para la concentración de 50 mg.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 NAPHACEL OFTENNO

Expediente : 20196943
Radicado : 20211020856 / 20211200003
Fecha : 30/09/2021
Interesado : LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:

Cada mL contiene hipromelosa 5.0mg (0,5%) + clorhidrato de nafazolina 1.0mg (0,1%)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones

Naphacel Ofteno® está indicado como vasoconstrictor / descongestivo: para el alivio temporal del enrojecimiento debido a irritación ocular menor, protección contra mayor irritación y alivio temporal del ardor e irritación debido a sequedad ocular.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nafazolina, a la hipromelosa y/o a cualquier componente de la fórmula. La nafazolina está contraindicada en individuos susceptibles que pueden presentar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho secundario a midriasis. Este producto se contraindica en niños, y en mujeres embarazadas o en lactancia.

Precauciones y advertencias

Naphacel Ofteno® deberá usarse con precaución en pacientes que presenten hipertensión

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



arterial, anormalidades cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes mellitus), hipertiroidismo, infecciones oculares y heridas oculares.

Para las personas que utilizan lentes de contacto se recomienda quitárselos antes de la aplicación y después de 10 a 15 minutos colocarlos nuevamente.

La formulación de Naphacel Ofteno® contiene cloruro de benzalconio. Este componente puede producir irritación ocular y puede decolorar los lentes de contacto blandos.

Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como excipiente, 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 Naphacel Ofteno®. Esta formulación puede ocasionar irritación y ardor transitorios ocasionales.

Para evitar contaminación, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños menores de 12 años no ha sido establecida. La aplicación en los niños puede causar sedación, o alteraciones más graves como depresión del sistema nervioso central, coma, e hipotermia.

Población geriátrica

No existen riesgos identificados que puedan ocurrir en estos pacientes al usar Naphacel Ofteno®.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

Naphacel Ofteno® 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.

Reacciones adversas

La nafazolina puede causar ardor transitorio después de su aplicación y midriasis en sujetos hipersensibles. La midriasis puede precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho. Además, su uso prolongado puede producir efecto de rebote en la hiperemia.

La dosis excesiva y el uso prolongado pueden aumentar la irritación conjuntival y producir efectos adversos sistémicos. En pacientes ancianos puede causar liberación de gránulos pigmentarios, presumiblemente del iris.

Puede ocasionar náuseas, dolor de cabeza y vértigo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

Naphacel Ofteno® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Tópica Oftálmica.

Dosificación y grupo etario

Dosis y vía de administración:

Dosis: El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento adecuado para su caso en particular. Sin embargo, la dosis recomendada es: Aplicar 1 o 2 gotas de Naphacel Ofteno® en el fondo de saco conjuntival inferior 3 a 4 veces al día, para aliviar los síntomas.

Condición de venta:

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011165 emitido mediante Acta 10 de 2021 SEM 3.1.4.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la Nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211200003

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de (2021), numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la nueva asociación y nueva concentración del producto de la referencia con las siguientes modificaciones:

La indicación debe quedar así “... vasoconstrictor / descongestivo: para el alivio temporal del enrojecimiento debido a irritación ocular menor”.

En dosificación debe incluir:

- **Adultos:** 1-2 gotas en cada ojo, 2 o 4 veces al día (sin pasar de 4 veces al día. No aplicar por más de 72 horas

En advertencias debe incluir:

- **Pacientes de edad avanzada:** Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene hipromelosa 5.0mg (0,5%) + clorhidrato de nafazolina 1.0mg (0,1%)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones

Naphacel Ofteno® está indicado como vasoconstrictor / descongestivo: para el alivio temporal del enrojecimiento debido a irritación ocular menor.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la nafazolina, a la hipromelosa y/o a cualquier componente de la fórmula. La nafazolina está contraindicada en individuos susceptibles que pueden presentar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho secundario a midriasis. Este producto se contraindica en niños, y en mujeres embarazadas o en lactancia.

Precauciones y advertencias

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

Para las personas que utilizan lentes de contacto se recomienda quitárselos antes de la aplicación y después de 10 a 15 minutos colocarlos nuevamente.

La formulación de Naphacel Ofteno® contiene cloruro de benzalconio. Este componente puede producir irritación ocular y puede decolorar los lentes de contacto blandos.

Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como excipiente, 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 Naphacel Ofteno®. Esta formulación puede ocasionar irritación y ardor transitorios ocasionales.

Para evitar contaminación, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños menores de 12 años no ha sido establecida. La aplicación en los niños puede causar sedación, o alteraciones más graves como depresión del sistema nervioso central, coma, e hipotermia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada: Se recomienda precaución en mayores de 65 años, en particular los que padezcan enfermedades cardiovasculares graves, como arritmias e hipertensión, ya que la absorción del principio activo puede exacerbar estas condiciones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

Naphacel Ofteno® 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.

Reacciones adversas

La nafazolina puede causar ardor transitorio después de su aplicación y midriasis en sujetos hipersensibles. La midriasis puede precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho. Además, su uso prolongado puede producir efecto de rebote en la hiperemia.

La dosis excesiva y el uso prolongado pueden aumentar la irritación conjuntival y producir efectos adversos sistémicos. En pacientes ancianos puede causar liberación de gránulos pigmentarios, presumiblemente del iris.

Puede ocasionar náuseas, dolor de cabeza y vértigo.

Interacciones

Naphacel Ofteno® aplicado tópicamente no se conoce que produzca interacciones medicamentosas.

Vía de administración: Tópica Oftálmica.

Dosificación y grupo etario

Dosis y vía de administración:

Dosis: El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento adecuado para su caso en particular. Sin embargo, la dosis recomendada es: Aplicar 1 o 2 gotas de Naphacel Ofteno® en el fondo de saco conjuntival inferior 3 a 4 veces al día, para aliviar los síntomas.

Adultos: 1-2 gotas en cada ojo, 2 o 4 veces al día (sin pasar de 4 veces al día. No aplicar por más de 72 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 11.3.13.0.N30

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

3.1.4.2. ACETATO DE NORETINDRONA 1 mg + ETINILESTRADIOL 20 mcg

Expediente : 20151670
Radicado : 20181195046 / 20191041909 / 20201056486 / 20201056482 / 20201211433
/ 20221023900
Fecha : 12/11/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene Acetato de noretindrona 1 mg + etinilestradiol 20 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Anticonceptivo oral

Contraindicaciones

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

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

- Fumar, si tienen más de 35 años.
- Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado.
- Tiene hipercoagulopatías heredadas o adquiridas.
- Tiene enfermedad cerebrovascular.
- Tiene enfermedad arterial coronaria.
- Tiene enfermedades del corazón trombogénicas valvulares o trombogénicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con valvulopatía o fibrilación auricular).
- Tenga hipertensión no controlada.
- Tenga diabetes mellitus con enfermedad vascular.
- Tenga dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o tenga migrañas con aura.
- Mujeres mayores de 35 años con migrañas.
- Tumores hepáticos, enfermedad benigna o maligna o hepática.
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Embarazo, porque no hay motivo para usar AOC durante el embarazo.
- Cáncer de mama u otro cáncer sensible a estrógeno o progestina, ahora o en el pasado.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso de combinaciones de medicamentos contra la hepatitis C que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Precauciones y Advertencias

Trastornos trombóticos y otros problemas vasculares

Suspenda su uso:

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

Si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Evalúe la trombosis venosa de la retina inmediatamente.

Si es posible, suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de TEV y durante la siguiente inmovilización prolongada.

Comience Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de TEV posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

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

El uso de ACO también aumenta el riesgo de trombosis arteriales, como apoplejías e infartos de miocardio, especialmente en mujeres con otros factores de riesgo para estos eventos. Se ha demostrado que los ACO aumentan los riesgos relativos y atribuibles de los eventos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares trombóticos y hemorrágicos). Este riesgo aumenta con la edad, particularmente en mujeres mayores de 35 años que fuman.

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

Enfermedad hepática

Alteración de la función hepática:

No use Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg en mujeres con enfermedad hepática, como hepatitis viral aguda o cirrosis hepática grave (descompensada). Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



uso de ACO hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad y se haya excluido la causalidad de los ACO. Suspender Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si desarrolla ictericia.

Tumores del hígado

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

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

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

Presión arterial alta

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

Enfermedad de la vesícula biliar

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Carbohidratos y efectos metabólicos de lípidos

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

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

Cefalea

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

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

Irregularidades sangrantes y amenorrea

Sangrado y manchas no programadas:

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

Amenorrea y Oligomenorrea

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

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

Uso antes o durante el embarazo temprano

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades, cuando los

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



anticonceptivos orales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano. Suspender el uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si se confirma el embarazo.

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

Depresión

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

Carcinoma de la mama y el cuello uterino

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

Efecto en la unión de globulinas:

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

Monitoreo:

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

Angioedema hereditario:

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

Cloasma:

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

Reacciones adversas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos presentados en esta sección provienen de un ensayo clínico realizado con un régimen de 24 días de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Acetato de noretindrona 1mg + Etinilestradiol 20mcg es bioequivalente a estos comprimidos de acetato de noretindrona / etinilestradiol.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de todos los sujetos)

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

Reacciones adversas que conducen a suspender el estudio:

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

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Interacciones

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

Efectos de otras drogas en anticonceptivos orales combinados

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Efectos de los anticonceptivos orales combinados en otras drogas

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

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

Uso concomitante con la terapia combinada de VHC:

elevación de la enzima hepática

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

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

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cómo comenzar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg

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

Día 1 de inicio

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, indique a la paciente que tome una cápsula rosada diariamente, comenzando el primer día (1) de su ciclo menstrual (el primer día de la menstruación es el primer día). Debe tomar una cápsula rosada diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días si comienza a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg un día que no sea el primer día de su ciclo menstrual. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

Sunday Start

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

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

Para las mujeres posparto que no amamantan o después de un aborto en el segundo trimestre, inicie Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto debido al mayor riesgo de tromboembolismo. Si la paciente comienza Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg después del parto y aún

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



no ha tenido un período, evalúe un posible embarazo e indíquele que use un método anticonceptivo adicional hasta que haya tomado Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg durante 7 días consecutivos.

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

Cambio de otro método hormonal de anticoncepción

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

- Otra píldora
- Anillo vaginal
- Parche

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

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

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

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

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

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

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

Asesoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el recurso de reposición frente a la Resolución No. 2020037921 de noviembre 05 de 2020, en el sentido de modificar el artículo primero con respecto a la información farmacológica, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado se acoge al concepto de la Sala en cuanto a retirar el fumarato ferroso de las tabletas sin contenido hormonal y recomienda aprobar el producto con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene Acetato de noretindrona 1 mg + etinilestradiol 20 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Anticonceptivo oral

Contraindicaciones

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

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

- **Fumar, si tienen más de 35 años.**
- **Tienen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, ahora o en el pasado.**
- **Tiene hipercoagulopatías heredadas o adquiridas.**
- **Tiene enfermedad cerebrovascular.**
- **Tiene enfermedad arterial coronaria.**
- **Tiene enfermedades del corazón trombogénicas valvulares o trombogénicas (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con valvulopatía o fibrilación auricular).**
- **Tenga hipertensión no controlada.**
- **Tenga diabetes mellitus con enfermedad vascular.**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Tenga dolores de cabeza con síntomas neurológicos focales o tenga migrañas con aura.
- Mujeres mayores de 35 años con migrañas.
- Tumores hepáticos, enfermedad benigna o maligna o hepática.
- Sangrado uterino anormal no diagnosticado.
- Embarazo, porque no hay motivo para usar AOC durante el embarazo.
- Cáncer de mama u otro cáncer sensible a estrógeno o progestina, ahora o en el pasado.

Uso de combinaciones de medicamentos contra la hepatitis C que contienen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir, con dasabuvir o sin este, debido a la posibilidad de elevaciones de ALT.

Precauciones y Advertencias

Trastornos trombóticos y otros problemas vasculares

Suspenda su uso:

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

Si hay pérdida de visión inexplicable, proptosis, diplopía, papiledema o lesiones vasculares retinianas. Evalúe la trombosis venosa de la retina inmediatamente.

Si es posible, suspenda Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg al menos 4 semanas antes y durante 2 semanas después de una cirugía mayor u otras cirugías que se sabe que tienen un riesgo elevado de TEV y durante la siguiente inmovilización prolongada.

Comience Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg no antes de las 4 semanas después del parto, en mujeres que no estén amamantando. El riesgo de TEV posparto disminuye después de la tercera semana posparto, mientras que el riesgo de ovulación aumenta después de la tercera semana posparto.

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Enfermedad hepática

Alteración de la función hepática:

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

Tumores del hígado

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

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

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

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

Presión arterial alta

Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada o hipertensión con enfermedad vascular. Para las mujeres con hipertensión bien controlada, controle la presión arterial y suspenda

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si la presión arterial aumenta significativamente.

Se ha informado un aumento en la presión sanguínea en mujeres que toman ACO, y este aumento es más probable en mujeres mayores con una duración de uso prolongada. La incidencia de hipertensión aumenta con concentraciones crecientes de progestina.

Enfermedad de la vesícula biliar

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

Carbohidratos y efectos metabólicos de lípidos

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

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

Cefalea

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

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

Irregularidades sangrantes y amenorrea

Sangrado y manchas no programadas:

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Amenorrea y Oligomenorrea

Las mujeres que usan Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg pueden experimentar ausencia de hemorragia por privación, incluso si no están embarazadas.

Algunas mujeres pueden experimentar amenorrea u oligomenorrea después de la interrupción de los ACO, especialmente cuando tal condición era preexistente.

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

Uso antes o durante el embarazo temprano

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que no existe un mayor riesgo de defectos de nacimiento en mujeres que han usado anticonceptivos orales antes del embarazo. Los estudios tampoco sugieren un efecto teratogénico, particularmente en lo que se refiere a anomalías cardíacas y defectos de reducción de extremidades, cuando los anticonceptivos orales se toman inadvertidamente durante el embarazo temprano. Suspender el uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg si se confirma el embarazo.

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

Depresión

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

Carcinoma de la mama y el cuello uterino

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

Efecto en la unión de globulinas:

El componente estrogénico de los ACO puede aumentar las concentraciones séricas de globulina fijadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



globulina fijadora de cortisol. Puede ser necesario aumentar la dosis de reemplazo de hormona tiroidea o cortisol.

Monitoreo:

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

Angioedema hereditario:

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

Cloasma:

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

Reacciones adversas

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

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

Experiencia en ensayos clínicos:

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos presentados en esta sección provienen de un ensayo clínico realizado con un régimen de 24 días de acetato de noretindrona 1 mg / etinilestradiol 0,020 mg comprimidos. Acetato de noretindrona 1mg + Etinilestradiol 20mcg es bioequivalente a estos comprimidos de acetato de noretindrona / etinilestradiol.

Reacciones adversas frecuentes ($\geq 2\%$ de todos los sujetos)

Las reacciones adversas más comunes informadas por al menos 2% de las 743 mujeres que usaron tabletas de acetato de noretindrona / etinilestradiol fueron las siguientes, en orden decreciente de incidencia: cefalea (6.3%) , candidiasis vaginal (6.1%), náuseas (4.6%), cólicos menstruales (4.4%), sensibilidad mamaria (3.4%),



vaginitis bacteriana (3.1%), frotis cervical anormal (3.1%), acné (2.7%), oscilaciones en el estado de ánimo (2.2%) y ganancia de peso (2.0%).

Reacciones adversas que conducen a suspender el estudio:

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

Experiencia posterior a la comercialización

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

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

Interacciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Efectos de otras drogas en anticonceptivos orales combinados

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

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

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

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

Efectos de los anticonceptivos orales combinados en otras drogas

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Uso concomitante con la terapia combinada de VHC:
elevación de la enzima hepática

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

Interferencia con pruebas de laboratorio

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

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

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

Cómo comenzar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg

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

Día 1 de inicio

Durante el primer ciclo de uso de Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg, indique a la paciente que tome una cápsula rosada diariamente, comenzando el primer día (1) de su ciclo menstrual (el primer día de la menstruación es el primer día). Debe tomar una cápsula rosada diariamente durante 24 días consecutivos, seguida de una cápsula de color granate al día los días 25 a 28. Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg debe tomarse en el orden indicado en el paquete a la misma hora todos los días. Indique a la paciente que use un anticonceptivo no hormonal como respaldo durante los primeros 7 días si comienza a tomar Acetato de noretindrona 1 mg + Etinilestradiol 20 mcg un día que no sea el primer día de su ciclo menstrual. Debe considerarse la posibilidad de la ovulación y la concepción antes del inicio de la medicación.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sunday Start

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

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

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

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

Cambio de otro método hormonal de anticoncepción

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

- Otra píldora
- Anillo vaginal

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Parche**

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

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

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

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

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

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

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

Asesoramiento en caso de alteraciones gastrointestinales

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.2.0.N10

La Sala ratifica que no existe justificación farmacológica o farmacéutica para la presencia de sales de hierro en las presentaciones de anticonceptivos hormonales orales.



3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 EREMFAT® - RIFAMPICINA 600 MG POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20210334
Radicado : 20211177897
Fecha : 03/09/2021
Interesado : GPC PHARMA S.A.S

Composición:

Cada vial con 626,4 mg de polvo liofilizado contiene: 616.4 mg de Rifampicina sódica (equivalente a 600 mg de Rifampicina) 10.0 mg de Ascorbato de Sodio (como estabilizador).

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución para infusión intravenosa

Indicaciones

Indicado en el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes susceptibles a la Rifampicina.

EREMFAT I.V. 600 mg está indicado en adultos, adolescentes y niños para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes susceptibles a la rifampicina.

EREMFAT I.V. 600 mg está indicado en pacientes que no pueden tolerar la vía oral, por ejemplo, pacientes posquirúrgicos con alteraciones del estado de conciencia o con alteraciones en la absorción intestinal.

Tuberculosis: EREMFAT I.V. 600 mg, en combinación con otros fármacos antimicobacterianos, está indicado para el tratamiento de las diferentes formas de tuberculosis.

Otras infecciones: EREMFAT I.V. 600 mg, es útil para el tratamiento de infecciones por otros gérmenes sensibles como brucelosis e infecciones serias por *Staphylococcus* spp.

Para prevenir la emergencia de cepas resistentes, EREMFAT I.V. 600 mg debe usarse en combinación con otros antibacterianos apropiados.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la rifampicina, insuficiencia hepática, embarazo, uso concomitante con medicamentos hepatotóxicos.

Precauciones y Advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Úsese bajo estricta vigilancia médica y cuando exista real necesidad de su administración. Adminístrese con precaución durante el embarazo, pacientes ancianos desnutridos y en niños de corta edad; puede ocasionarse una coloración rojiza en la orina, secreción lacrimal y la expectoración.

La monoterapia con rifampicina provoca el rápido desarrollo de resistencia (resistencia en un solo paso) en micobacterias y otros patógenos (ver sección 5.1). Para prevenir el desarrollo y la propagación de cepas bacterianas con resistencia a la rifampicina, la rifampicina siempre debe combinarse con al menos otro antibiótico/agente quimioterapéutico.

Uso concomitante de rifampicina con otros medicamentos (ver sección 4.5):

Debido a la inducción del sistema de metabolización del fármaco, la rifampicina puede influir en el metabolismo de los medicamentos administrados conjuntamente. También existe una posible influencia en el metabolismo de la rifampicina por los medicamentos administrados conjuntamente.

Al inicio, pero también al finalizar la terapia con rifampicina, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho, dependiendo del efecto de la rifampicina en su metabolismo (ver sección 4.5).

Inhibidores de la proteasa

El tratamiento concomitante de rifampicina con inhibidores de proteasa (tanto en forma de agentes únicos como combinaciones fijas, ver sección 4.3) puede, debido a la inducción del citocromo P450 por rifampicina, conducir a una reducción en las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, el AUC de los inhibidores de proteasa, lo que resulta en fracaso de la terapia antirretroviral. Al mismo tiempo, el potencial de hepatotoxicidad aumenta para las sustancias individuales y sus combinaciones (ver sección 4.5).

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa Inversa (INNTIs) Nevirapina

No se recomienda el tratamiento concomitante de rifampicina con nevirapina, ya que son pocos los datos clínicos disponibles con respecto al ajuste de dosis de nevirapina en el tratamiento concomitante con rifampicina. Si se produce una infección tuberculosa en pacientes tratados con nevirapina, se debe considerar un régimen de tratamiento con rifabutina (ver también la sección 4.5).

Etravirina

No se recomienda el uso concomitante de rifampicina con etravirina. No hay suficientes datos disponibles, ya que el uso de etravirina solo está aprobado en combinación con inhibidores de la proteasa potenciados, cuyo uso concomitante con rifampicina está contraindicado (ver también la sección 4.5).

Inhibidores nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INTI)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso concomitante con INTI no se ha estudiado para cada sustancia activa, ya que generalmente no se esperan interacciones en vista de las propiedades farmacocinéticas de los INTI (ver sección 4.5).

Abacavir

Para el uso concomitante con abacavir (eliminación por UDP-glucuronosiltransferasa), se ha demostrado una ligera disminución en los niveles plasmáticos de abacavir, pero se desconoce la consecuencia clínica (ver sección 4.5).

Antagonistas del receptor 5 de quimiocina

Maraviroc

Para maraviroc, el único representante de esta clase, se debe hacer un ajuste de dosis apropiado cuando se usa concomitantemente rifampicina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la integrasa Raltegravir

El uso concomitante de rifampicina y raltegravir reduce los niveles plasmáticos de raltegravir, lo que resulta en una disminución de la actividad antiviral. Por lo tanto, se requiere un aumento de la dosis de raltegravir (ver sección 4.5).

Paracetamol

En el caso de la administración concomitante de rifampicina y paracetamol, el daño hepático puede ser causado por dosis normalmente inofensivas de paracetamol. Por lo tanto, durante el tratamiento con rifampicina, el paracetamol debe administrarse solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y con especial precaución (ver sección 4.5).

Vitamina D

La rifampicina afecta negativamente el metabolismo de la vitamina D. Los síntomas de la enfermedad ósea son de esperarse solo después de la administración prolongada de rifampicina (> 1 año); en el caso de la administración de suplementos de vitamina D, es necesario controlar los niveles de calcio en suero, los niveles de fosfato en suero y la función renal (ver sección 4.5).

Anticonceptivos:

Debido a la interacción entre la rifampicina y el estrógeno/progestógeno, el efecto anticonceptivo de los anticonceptivos hormonales orales se ve afectado. Durante el tratamiento con rifampicina, se deben usar otros métodos anticonceptivos no hormonales (ver sección 4.5).

Hepatotoxicidad, desnutrición, alcoholismo

Durante la terapia con rifampicina, se puede encontrar un aumento en las transaminasas en aproximadamente 5 - 20% de los pacientes tratados. Cuando los niveles de transaminasas permanecen en <100 U/L, los valores pueden volver a la normalidad a pesar

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de la continuación de la terapia. Si las transaminasas se elevan por encima de 100 U/L, o si hay un aumento de 2 veces en las concentraciones de bilirrubina por encima de los niveles normales con síntomas clínicos asociados, se recomienda la interrupción inmediata de la rifampicina, ya que se han observado casos de distrofia hepática mortal. Después de una interrupción apropiada de la terapia, la nueva administración de rifampicina puede tolerarse una vez más.

En casos leves o crónicos de insuficiencia hepática, la rifampicina debe usarse con especial precaución y solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio. En pacientes con abuso de alcohol, debido a la posibilidad de daño hepático preexistente, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio.

En vista de la aparición de ictericia y hepatomegalia en pacientes de edad avanzada y pacientes con daño hepático preexistente, por ejemplo, debido al abuso de alcohol, corren un riesgo particular. En pacientes de edad avanzada y en pacientes desnutridos, se debe realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio antes de iniciar la terapia.

En todos los pacientes, pero especialmente en los grupos de riesgo mencionados, se debe realizar un monitoreo regular de las enzimas hepáticas y la bilirrubina durante el uso de los medicamentos combinados habitualmente con rifampicina, como la isoniazida y la pirazinamida, que se encuentran en los regímenes de tratamiento para la tuberculosis, de modo que el posible daño hepático debido al potencial riesgo hepatotóxico de estos medicamentos se puede detectar a tiempo.

Reacciones de hipersensibilidad:

En el caso de reacciones de hipersensibilidad leves, como fiebre, enrojecimiento de la piel, prurito o urticaria, puede ser posible un tratamiento adicional después de la interrupción de la terapia y la resolución de los síntomas.

Al inicio de reacciones de hipersensibilidad severas como la trombocitopenia, que también puede manifestarse como epistaxis, púrpura, anemia hemolítica, disnea, ataques de asma, shock e insuficiencia renal, o en el caso de reacciones cutáneas alérgicas graves con desprendimiento ampolloso de la piel (necrólisis epidérmica tóxica / síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa), la rifampicina debe suspenderse de forma inmediata y permanente y deben instituirse los procedimientos de emergencia necesarios. Se han notificado hemorragias cerebrales y muertes en los casos en que el tratamiento con rifampicina se continuó o se reanudó después de la aparición de la púrpura.

Tras la reanudación del tratamiento con rifampicina después de una interrupción corta o prolongada, o durante la terapia intermitente, puede producirse una reacción hiperérgica inmediata con síntomas similares a la gripe (síndrome de la gripe), que puede estar asociada con complicaciones graves como shock o insuficiencia renal.

Síndrome de DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos):

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se observaron reacciones de hipersensibilidad sistémica severa, incluidos casos fatales, como el síndrome DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) durante el tratamiento con terapia antituberculosa.

El síndrome gripal se observa casi exclusivamente con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina y ocurre con mayor frecuencia cuanto más altas son las dosis individuales y más largo el intervalo de intervención.

Suele aparecer entre 3 y 6 meses después del inicio de la terapia intermitente y se manifiesta con síntomas como dolor de cabeza y debilidad general, fiebre, escalofríos, exantema, náuseas, vómitos, mialgia y artralgia. Los síntomas ocurren de 1 a 2 horas después de la dosis y duran hasta 8 horas, o más en casos individuales. En casi todos los casos, se puede resolver cambiando de la administración intermitente a la administración diaria de rifampicina.

Por estos motivos, la dosis de rifampicina debe ajustarse lentamente al reanudar el tratamiento después de un descanso, al cambiar de la administración intermitente a la diaria y al repetir la terapia. Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos de la interrupción injustificada y arbitraria del tratamiento y especialmente, sobre los riesgos de reiniciar el tratamiento sin vigilancia médica.

Rifampicina y Porfiria: La rifampicina tiene un efecto porfirinógeno. Su uso en portadores de genes de porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata (PV) o coproporfiria hereditaria (CPH) requiere precauciones especiales. Las reacciones de los pacientes afectados son altamente individuales y obviamente dependen de si el individuo pertenece a alguno de los grupos de riesgo y del grado de activación en las diferentes etapas del proceso de porfiria hepática. El efecto sobre el metabolismo de la porfirina debe controlarse regularmente mediante pruebas de precursores de porfirina y porfirina en la orina. Se debe buscar el consejo de especialistas en porfiria en todos los casos.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal:

Durante o después de la finalización de la terapia con rifampicina, se puede presentar colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), que puede poner en peligro la vida. En este caso, según la indicación, se debe considerar la interrupción de la administración de rifampicina y se debe iniciar un tratamiento apropiado (por ejemplo, el uso de antibióticos / quimioterapéuticos orales específicos con eficacia clínica comprobada). Los agentes antiperistálticos están contraindicados.

Efecto sobre fluidos corporales: La rifampicina tiene un color rojo pardusco intrínseco intenso que, tras la administración del medicamento que contiene este principio activo, produce coloración de los fluidos corporales, como saliva, sudor, lágrimas, orina y heces. Por ejemplo, esto puede causar una coloración permanente de color amarillo anaranjado de las lentes de contacto blandas y también puede colorear la ropa.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Monitoreo de la función renal: Se requiere un monitoreo regular de la función renal (por ejemplo, determinación de creatinina sérica), especialmente con el uso prolongado de rifampicina.

Se ha informado de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y necrosis tubular durante el tratamiento con rifampicina. Se requiere la interrupción inmediata y permanente del tratamiento en tales casos. En general, la función renal vuelve a la normalidad tras la interrupción de la terapia.

Monitoreo de recuentos sanguíneos: También se debe realizar un monitoreo regular del recuento sanguíneo, ya que pueden ocurrir reacciones adversas a los medicamentos que afectan la sangre y los componentes sanguíneos durante la terapia con rifampicina.

Embarazo y fase postnatal: Si se usa rifampicina durante las últimas semanas de embarazo, puede haber un mayor riesgo de sangrado postnatal en la madre debido a un aumento de la diátesis hemorrágica inducida por el parto, así como en el neonato, debido a un suministro de vitamina K todavía inadecuado y por lo tanto, producción insuficiente de factores de coagulación. Por lo tanto, se requiere un monitoreo regular del recuento sanguíneo, así como la determinación de los parámetros de coagulación. El tratamiento con vitamina K puede estar indicado en tales casos.

Pruebas de laboratorio químico y diagnóstico:

Los ensayos microbiológicos de vitamina B12 y ácido fólico no son evaluables.

La rifampicina puede inhibir competitivamente la excreción de bromosulfoftaleína y por lo tanto, dar la impresión de disfunción hepática. Por lo tanto, la prueba de bromosulfoftaleína para evaluar la función hepática excretora no se puede usar durante el tratamiento con rifampicina.

La rifampicina produce resultados falsos positivos en el inmunoensayo para la determinación de opiáceos en la orina.

Medios de contraste:

La rifampicina puede retrasar la excreción biliar de los medios de contraste radiológico utilizados para las investigaciones de la vesícula biliar, sin tener ninguna relevancia clínica para la investigación.

Reacciones adversas

La reacción adversa más común al tratamiento con rifampicina corresponde a un cambio en los valores de la función hepática (especialmente un aumento en la actividad de las transaminasas), que generalmente no es clínicamente relevante y regresa con el tratamiento continuado. Sin embargo, en casos muy raros, también puede aparecer la aparición de hepatitis sintomática, que puede tener un desenlace fatal en casos graves.

Otras reacciones adversas comunes al tratamiento con rifampicina son las reacciones de hipersensibilidad y las molestias gastrointestinales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a la administración parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg, puede producirse irritación de las venas en el lugar de la infusión, especialmente con el uso prolongado de la solución para infusión.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia por hipoprotrombina, anemia hemolítica, coagulopatía intravascular diseminada.

Trastornos del sistema inmunitario:

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Reacciones de hipersensibilidad leve (fiebre, eritema multiforme, prurito, urticaria).

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Reacciones de hipersensibilidad severas, como disnea, ataques similares al asma, edema pulmonar, otros tipos de edema e incluso shock anafiláctico.

Muy raras ($< 1/10000$): Síndrome tipo lupus^a, síndrome de gripe^b, reacciones alérgicas cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y exfoliativa dermatitis^c.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Desórdenes endocrinos

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos de la menstruación^d, crisis de Addison en pacientes con enfermedad de Addison.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Porfiria

Desórdenes psiquiátricos

Muy raras ($< 1/10000$): Confusión, psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras ($< 1/10000$): Ataxia, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, fatiga, mareos, parestesia.

Trastornos oculares

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos visuales, pérdida de visión, neuritis óptica.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Decoloración rojo parduzco del líquido lagrimal^e

Desórdenes gastrointestinales

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Pérdida de apetito, dolor gástrico, náuseas, vómitos, meteorismo, diarrea.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Pancreatitis aguda

Muy raras ($< 1/10000$): Colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes ($\geq 1/10$): Aumento de la actividad enzimática como SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa.

Poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Ictericia, hepatomegalia^f

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Bilirrubina sérica elevada

Muy raras ($< 1/10000$): Hepatitis aguda (posible desenlace mortal en casos graves).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Miopatías

Muy raras ($< 1/10000$): Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Insuficiencia renal

Muy raras ($< 1/10000$): Falla renal aguda

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Nefritis intersticial, necrosis tubular.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Sangrado posnatal en la madre y el recién nacido^g

Trastornos vasculares

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Vasculitis leucocitoclástica

Desordenes generales y condiciones del sitio de administración

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Irritación de las venas.

a. con fiebre, debilidad, artralgia, mialgia y aparición de anticuerpos antinucleares.

b. en asociación con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina síntomas similares al síndrome similar al lupus.

c. observado en tratamiento en asociación de rifampicina combinada con otros agente antituberculosos; Las reacciones no pueden atribuirse con certeza a ninguna sustancia activa.

d. secundario al efecto sobre el metabolismo de la hormona esteroide por la rifampicina.

e. causado por el color intrínseco de la rifampicina e inofensivo.

f. principalmente transitoria en la naturaleza.

g. cuando se administra durante las últimas semanas de embarazo.

Interacciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La rifampicina afecta el metabolismo de muchas sustancias activas coadministradas y se discuten varios mecanismos como causa de las interacciones:

- La rifampicina induce el sistema citocromo P450 hepático, por lo que el aumento de la formación del complejo isoenzimático CYP3A4 está mediado por el receptor X de pregnano (PXR) y en menor medida, por el receptor constitutivo de androstano (CAR). Una serie de otras isoenzimas CYP también son inducidas por la rifampicina (por ejemplo, CYP2A, CYP2B, CYP2C).
- La rifampicina aumenta la UDP-glucuronosiltransferasa 1A, que cataliza la glucuronidación de una serie de sustancias en los riñones y el hígado.
- La rifampicina probablemente afecta el transporte de sustancias activas desde la célula, mediada por un efecto sobre la proteína de transporte de la glicoproteína p.

La rifampicina en sí se ve afectada en su metabolismo cuando se administran conjuntamente otras sustancias activas, lo que resulta en un posible aumento o disminución de su biodisponibilidad, con efectos de la eficacia y seguridad del uso de la rifampicina.

Por lo tanto, en cada caso individual, las interacciones con las sustancias administradas, incluidas aquellas para el tratamiento de las comorbilidades y la progresión de enfermedades primarias y concomitantes deben revisarse y controlarse mediante medidas apropiadas en cada caso individual, como el control de drogas, el seguimiento clínico y los controles en equipo. Si es apropiado, puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación conjunta. Particularmente, después de completar la administración concomitante de rifampicina, debe considerarse la necesidad de otro ajuste en la dosis de la medicación concomitante.

Debido a la gran cantidad de interacciones y las diversas consecuencias clínicas, la siguiente sección enumera los socios de interacción conocidos que, según el estado actual del conocimiento científico, son de relevancia clínica.

En la columna 1, se enumeran los grupos de sustancias activas y/o sustancias activas/medicamentos relacionados. El subrayado denota sustancias activas afectadas por la rifampicina. Si la sustancia activa afecta a la rifampicina, se separa mediante un guion, que se enumera y subraya en la primera columna de la tabla junto con la sustancia activa que lo afecta. Si en cualquier listado, no se subraya ninguna sustancia activa, esto significa que no hay interacción directa que afecte a una sustancia activa; además, denota que una reacción general (por ejemplo, hepatotoxicidad) o una sustancia endógena se ve afectada por esta interacción.

En la columna 2, se describen los efectos mutuos de los grupos de sustancias activas/ sustancias activas entre sí.

▲: Aumento

▼: Disminución

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



AUC: área bajo la curva

C_{max}: concentración máxima de sustancia activa en sangre

t_{1/2}: tiempo de vida media

En la columna 3, se establece la consecuencia clínica.

Grupo de sustancias activas / Sustancia activa	Interacción	Consecuencia Clínica
Inhibidores ACE		
<u>Enalapril</u> <u>Espirapril</u>	Concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de enalapril y espirapril ▼.	Monitoreo de la presión arterial, ajuste de dosis de enalapril y espirapril, si es necesario.
Adsorbentes		
Carbón activado- <u>rifampicina</u>	Absorción de rifampicina ▼.	El uso concomitante no es recomendado, posible pérdida de eficacia de rifampicina.
Analgésicos		
<u>Diclofenaco</u>	AUC y C _{max} de diclofenaco ▼.	Posible pérdida de eficacia de diclofenaco se recomienda monitorizar.
<u>Opioides-rifampicina</u> (Ej. morfina, fentanilo, buprenorfina, metadona, codeína)	El metabolismo de los opioides es acelerado por la rifampicina, la biodisponibilidad de la rifampicina puede reducirse.	Se recomienda una dosificación escalonada, se debe vigilar estrechamente, puede ser necesario aumentar la dosis de opioide.
<u>Paracetamol</u>	La rifampicina puede acelerar la descomposición del paracetamol, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	No se recomienda el uso concomitante, vigilancia estrecha.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anestésicos		
<u>Alfentanilo</u>	La eliminación de alfentanilo se acelera (aproximadamente 3 veces).	Posible pérdida de eficacia de alfentanilo puede ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.
<u>Ropivacaína</u>	La eliminación de ropivacaína se acelera mediante la activación de enzimas CYP, $t_{1/2}$ y AUC de ropivacaína ▼.	Efecto menor en la calidad y duración de la anestesia local (interacción solo si la ropivacaína ingresa al torrente sanguíneo).
Antagonistas del receptor de angiotensina II		
<u>Losartán</u>	La eliminación de losartán y su metabolito activo se acelera mediante la activación de las enzimas CYP causada por rifampicina, AUC de losartán ▼ (en un 35%), $t_{1/2}$ de losartán ▼ (en un 50%), la descomposición de losartán oral también aumenta.	La presión arterial debe ser monitoreada.
Antihelmínticos		
<u>Praziquantel</u>	Concentraciones plasmáticas de praziquantel ▼.	Se recomienda monitorizar los niveles de praziquantel.
Antiarrítmicos		
<u>Amiodarona</u> <u>Quinidina</u> <u>Disopiramida</u> <u>Lorcainida</u> <u>Propafenona</u> <u>Tocainida</u>	Las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos pueden reducirse con rifampicina.	Se indica la monitorización del ritmo cardíaco, puede ser necesario ajustar la dosis de los antiarrítmicos.
Antiasmáticos		
<u>Teofilina</u>	El metabolismo de la teofilina es acelerado por la rifampicina.	Monitoreo de los niveles séricos de teofilina, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de teofilina.
Antibióticos		
<u>Pirazinamida</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de la función hepática.
<u>Cotrimoxazol (trimetoprima sulfametoxazol) rifampicina</u>	El aclaramiento de rifampicina se reduce, los niveles plasmáticos, el AUC y la C_{max} de rifampicina aumentan.	Aumento de la hepatotoxicidad, monitoreo de la función hepática.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Claritromicina</u>	Concentraciones plasmáticas de claritromicina ▼.	No se recomienda el uso concomitante, posible pérdida del efecto de claritromicina.
<u>Cloranfenicol</u> <u>Doxiciclina</u>	Concentraciones plasmáticas de doxiciclina y cloranfenicol ▼.	Pérdida de la eficacia de doxiciclina y cloranfenicol, aumento de la dosis de doxiciclina y cloranfenicol necesarios.
<u>Ciprofloxacina</u> <u>Moxifloxacina</u>	Eliminación de moxifloxacina y ciprofloxacina acelerada.	No es necesario ajustar la dosis.
<u>Dapsona</u>	Eliminación de dapsona acelerada.	Posible pérdida de la eficacia de la dapsona, aumento de la dosis para dapsona, si es necesario.
<u>Linezolid</u>	AUC y C _{max} de linezolid reducido por rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de linezolid. Vigilar eficacia antibacteriana
<u>Metronidazol</u>	Eliminación de metronidazol acelerado, AUC ▼.	Posible pérdida de la eficacia de metronidazol, ajuste de dosis de metronidazol, si es necesario.
Anticolinérgicos		
<u>Darifenacina</u>	La descomposición de la darifenacina es acelerada por la rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de darifenacina, puede ser necesario un ajuste de dosis de darifenacina.
Antidepresivos		
<u>Amitriptilina</u> <u>Nortriptilina</u>	Concentraciones plasmáticas de amitriptilina y nortriptilina ▼.	Posible pérdida de eficacia de amitriptilina y nortriptilina; Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina y nortriptilina.
<u>Citalopram</u>	La descomposición del citalopram es acelerada por la rifampicina.	Posible deterioro en el control de la enfermedad neurológica subyacente.
<u>Mirtazapina</u>	Aumento de la depuración de mirtazapina.	Posible pérdida de la eficacia de mirtazapina puede ser necesario un aumento de la dosis de mirtazapina.
<u>Sertralina</u>	Metabolismo de la sertralina ▲.	Posible pérdida de eficacia y aumento de los síntomas de ansiedad puede ser necesario un aumento de la dosis de sertralina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antidiabéticos		
<u>Sulfonilureas</u> <u>Biguanidas</u> <u>Glinidas</u> <u>Inhibidores de DPP-4</u>	El efecto de los agentes antidiabéticos puede aumentar y disminuir por rifampicina.	Monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, puede ser necesario un ajuste de dosis de antidiabéticos.
Antiepilépticos		
<u>Carbamazepina</u>	El metabolismo de la carbamazepina se acelera por rifampicina.	Es necesaria una estrecha vigilancia clínica, es necesario determinar los niveles de carbamazepina, puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina.
<u>Lamotrigina</u>	AUC y $t_{1/2}$ de lamotrigina se reducen con rifampicina ▼.	Posible pérdida de eficacia de lamotrigina puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina.
<u>Fenitoína</u>	El metabolismo de la fenitoína es acelerado por la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína, ajuste de dosis de fenitoína, si es necesario.
<u>Ácido Valproico</u>	La rifampicina aumenta el aclaramiento y, por lo tanto, reduce las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.	Es necesaria una estrecha monitorización, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de ácido valproico.
Antihistamínicos		
<u>Cimetidina</u> <u>Ranitidina</u>	Eliminación de cimetidina y ranitidina acelerada.	Posible pérdida de eficacia de cimetidina y ranitidina.
<u>Fexofenadina</u>	Eliminación de fexofenadina oral acelerada, disminución de las concentraciones plasmáticas de fexofenadina, pero $t_{1/2}$ terminal y aclaramiento renal sin alterar.	Posible pérdida de la eficacia de la fexofenadina.
Anticoagulantes		
<u>Rivaroxabán</u>	Concentraciones plasmáticas de rivaroxabán ▼.	No se recomienda el uso concomitante, es necesario aumentar la dosis de rivaroxabán.
<u>Apixaban</u> <u>Dabigatrán</u>	Concentraciones plasmáticas de apixaban y dabigatrán ▼.	No se recomienda el uso concomitante.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fenprocumón, warfarina y otras cumarinas</u>	El metabolismo es acelerado por la rifampicina.	Debe evitarse el uso concomitante, la posible pérdida de eficacia de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas, la estrecha vigilancia de los valores de protrombina e INR, especialmente al comenzar y finalizar tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas.
Antimicóticos		
<u>Caspofungina</u>	Concentraciones plasmáticas de caspofungina ▼.	Pérdida de la eficacia de caspofungina, es necesario un aumento de la dosis de caspofungina.
<u>Fluconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de fluconazol reducidas por rifampicina.	Posible disminución de la eficacia del fluconazol, monitorización estrecha, puede ser necesario un ajuste de la dosis de fluconazol.
<u>Itraconazol</u> <u>Ketoconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de itraconazol y ketoconazol reducidos.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Voriconazol</u>	La C _{max} y el AUC de voriconazol se redujeron en un 93% y un 96%, Respectivamente.	Fracaso del tratamiento → contraindicado.
<u>Terbinafina</u>	Se aumenta el aclaramiento de terbinafina.	No es necesario ajustar la dosis.
Antiprotozoarios		
<u>Atovacuona</u>	Las concentraciones plasmáticas de atovacuona se reducen en un 52%.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Quinina</u>	Eliminación de quinina acelerada, t _{1/2} de quinina ▼.	Se requiere vigilancia de los niveles de quinina y monitoreo cardíaco, especialmente al final del tratamiento con EREMFAT I.V. 600 mg, puede ser necesario un aumento de la dosis de quinina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Cloroquina</u>	La rifampicina puede acelerar el metabolismo de la cloroquina.	Posible pérdida de la eficacia de la cloroquina, se requiere una estrecha vigilancia.
<u>Mefloquina</u>	Concentraciones plasmáticas de mefloquina ▼ en un 19%.	Posible pérdida de la eficacia de la mefloquina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de mefloquina, vigilancia estrecha incluso después de la interrupción de EREMFAT I.V.600 mg, riesgo de desarrollo de mefloquina resistencia ▲.
Beta- Bloqueadores		
<u>Bisoprolol</u> <u>Carvedilol</u> <u>Celiprolol</u> <u>Metoprolol</u> <u>Nadolol</u> <u>Propranolol</u> Posiblemente otros betabloqueantes degradado por el hígado.	Las concentraciones plasmáticas de betabloqueantes pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cardíaco indicado; el ajuste de dosis puede ser necesario para los betabloqueantes.
Bloqueadores de los canales de calcio		
<u>Amlodipino</u> <u>Diltiazem</u> <u>Lercanidipina</u> <u>Nifedipina</u> <u>Nisoldipina</u> <u>Verapamilo</u>	Concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio. ▼	Posible pérdida de eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio; Si se requiere un ajuste de dosis para los bloqueadores de los canales de calcio, se debe asegurar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonista del receptor 5 de quimiocina		
<u>Maraviroc</u>	La C _{max} de maraviroc se redujo en un 66% y el AUC en un 63% debido a la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, posible pérdida de eficacia de maraviroc, se requiere un ajuste de dosis de maraviroc.
Inhibidores de la COX-2		
<u>Celecoxib</u> <u>Etoricoxib</u>	El metabolismo de celecoxib, etoricoxib y rofecoxib es acelerado por rifampicina.	Es posible que se necesite monitorización, ajuste de dosis para celecoxib, etoricoxib y rofecoxib, se debe garantizar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antagonistas de la endotelina		
<u>Bosentán</u>	La absorción y el metabolismo del bosentán se ven afectados; al comienzo de la terapia, hay un marcado aumento en los niveles mínimos de bosentán después de la administración inicial de rifampicina; en estado estacionario, el efecto de predomina la rifampicina en el metabolismo del bosentán, lo que causa una reducción en las concentraciones plasmáticas.	Monitoreo cercano, pruebas de función hepática necesarias.
Agentes antiinflamatorios		
<u>Sulfasalazina</u>	Concentración plasmática reducida de sulfapiridina, un metabolito de sulfasalazina.	Posible pérdida de la eficacia de la sulfasalazina, se requiere monitoreo.
Glucocorticoides		
<u>Budesonida</u>	Las concentraciones plasmáticas de budesonida pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cercano, el efecto de la budesonida puede reducirse.
<u>Cortisona</u> <u>Dexametasona</u> <u>Fludrocortisona</u> <u>Hidrocortisona</u> <u>Metilprednisolona</u> <u>Prednisona</u> <u>Prednisolona</u>	Las concentraciones plasmáticas de cortisona, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y la prednisolona pueden reducirse con rifampicina.	Vigilancia estrecha; ajuste de dosis para glucocorticoides puede ser requerido al inicio y al final de la terapia.
Glucósidos cardíacos		
<u>Digitoxina</u> <u>Digoxina</u>	Las concentraciones plasmáticas de digitoxina y digoxina pueden ser reducidas por rifampicina.	Vigilancia cardíaca estrecha y determinación de los niveles de glucósidos cardíacos en suero, pueden ser necesarios ajustes de dosis para digitoxina y digoxina.
Anticonceptivos hormonales		
<u>Noretisterona</u> <u>Mestranol</u> <u>Etinilestradiol</u>	Eliminación acelerada de anticonceptivos por la rifampicina.	Eficacia reducida; se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales adicionales, posibles anomalías menstruales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hormonas		
<u>Levotiroxina</u>	Concentraciones plasmáticas de levotiroxina ▼, niveles de tirotrópina ▲.	Se recomienda controlar los niveles de tirotrópina, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina al comienzo y al final de la terapia con EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonistas de 5-HT3		
<u>Ondansetrón</u>	Concentraciones plasmáticas de ondansetrón ▼.	El efecto antiemético puede reducirse, puede ser necesario ajustar la dosis de ondansetrón.
Hipnóticos		
<u>Zaleplon</u> <u>Zolpidem</u> <u>Zopiclona</u>	Niveles plasmáticos de zaleplón, zolpidem y zopiclona ▼.	Posible pérdida de eficacia de zaleplón, zolpidem y zopiclona, se necesita monitorización.
Inmunomoduladores		
<u>Vacuna Bacillus Calmette-Guérin</u>	Pérdida en la eficacia de la vacuna (incluso cuando se usa para el carcinoma de vejiga).	No se recomienda el uso concomitante.
Interferón beta-1a	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitorización estrecha, pruebas de función hepática, si la ALT es > 5 veces superior a lo normal, se recomienda una reducción de la dosis de interferón beta-1a, que puede aumentarse nuevamente después de la normalización de ALT.
Inmunosupresores		
<u>Azatioprina</u> <u>Tacrolimus</u>	Eliminación de azatioprina y tacrolimus acelerada por rifampicina.	No se recomienda el uso concomitante, existe un riesgo de rechazo de trasplante.
<u>Ciclosporina</u> <u>Everolimus</u> <u>Temsirolimus</u>	La rifampicina acelera la eliminación de ciclosporina, everolimus y temsirolimus.	No se recomienda el uso concomitante, existe el riesgo de rechazo de trasplante; Si es necesario el uso concomitante, monitorización estrecha de los niveles en plasma, más ajuste de dosis para ciclosporina, everolimus y temsirolimus.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Sirolimus</u> <u>Micofenolato</u>	Eliminación de sirolimus y micofenolato acelerada por rifampicina, sirolimus y micofenolato C _{max} ▼ y AUC ▼.	No se recomienda el uso concomitante; existe el riesgo de rechazo de trasplante, si es necesario el uso concomitante, se requiere monitorización estrecha de los niveles plasmáticos y ajustes de dosis para sirolimus y micofenolato.
<u>Leflunomida</u> <u>teriflunomida</u> /	La rifampicina aumenta las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de leflunomida en aproximadamente un 40%, posible acumulación debido a el t _{1/2} largo de leflunomida.	Mayor riesgo de hepatotoxicidad, neuropatía periférica, inmunosupresión y mielosupresión; las enzimas hepáticas y la bilirrubina deben medirse antes del inicio de la terapia con leflunomida, luego al menos mensualmente durante los primeros 6 meses de terapia y luego a intervalos de 6 a 8 semanas; los pacientes con insuficiencia hepática o niveles elevados de transaminasas (ALT > 2 veces de lo normal) no deben tomar leflunomida; interrupción del tratamiento si ALT > 3 veces de lo normal, eliminación del metabolito de leflunomida activo con colestiramina o carbón activado, monitoreo semanal, lavado repetido, si es necesario.
Inhibidores de la integrasa		
<u>Raltegravir</u>	Raltegravir AUC ▼, C _{max} ▼.	Pérdida de la eficacia de raltegravir, se requiere un aumento de la dosis de raltegravir.
Medios de contraste		
<u>Agentes de radiocontraste</u> (por ejemplo, para examen de vesícula biliar)	La excreción biliar de medios de radiocontraste puede ser retrasado por rifampicina.	Las pruebas deben realizarse antes de la dosis matutina de EREMFAT I.V. 600 mg.
Agentes hipolipemiantes		

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fluvastatina</u>	El metabolismo de la fluvastatina es acelerado por la rifampicina, C_{max} de fluvastatina ▼ (en un 59%).	Posible pérdida de eficacia de fluvastatina, monitorización estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de fluvastatina.
<u>Simvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de simvastatina se redujeron por rifampicina, C_{max} ▼ (en un 90%), AUC ▼ (en un 87%).	No se recomienda el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de simvastatina; durante la terapia: vigilancia estrecha, se necesita un ajuste de dosis.
<u>Pravastatina</u>	La biodisponibilidad oral de pravastatina puede reducirse con rifampicina en algunos pacientes.	Posible pérdida de eficacia de pravastatina, vigilancia estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de pravastatina.
<u>Atorvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de atorvastatina se reducen con rifampicina, AUC ▼ (en un 78%).	Posible pérdida de eficacia de atorvastatina, vigilancia estrecha, mismo tiempo de dosificación para EREMFAT I.V. 600 mg y atorvastatina recomendada para reducir Interacciones.
<u>Ezetimiba</u>	El efecto de ezetimiba puede reducirse con rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de ezetimiba, vigilancia estrecha.
Neurolépticos		
<u>Clozapina</u> <u>Quetiapina</u>	Concentraciones plasmáticas de clozapina y quetiapina reducidas por rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de clozapina y quetiapina; Se requiere una estrecha monitorización del estado neurológico, se recomienda la determinación de los niveles séricos de clozapina y quetiapina, ajuste de la dosis de clozapina y quetiapina puede ser necesaria.
<u>Haloperidol</u>	El metabolismo del haloperidol es acelerado por la rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de haloperidol; Se requiere un control estrecho del estado neurológico, ajuste de dosis de haloperidol, si es necesario.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Risperidona</u>	Concentraciones plasmáticas de risperidona ▼, AUC ▼ (por 72%), C _{max} ▼ (en un 50%).	Posible pérdida de la eficacia de la risperidona, se requiere una estrecha monitorización.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)		
<u>Etravirina</u>	No investigado.	Solo aprobado en combinación con inhibidores de proteasa → contraindicado.
<u>Delavirdina</u> <u>Nevirapina</u>	Concentraciones plasmáticas y AUC de delavirdina y nevirapina reducida.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la transcriptasa inversa. → contraindicado.
<u>Efavirenz</u>	La C _{max} y el AUC de efavirenz se reducen con rifampicina, lo que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Aumento de la dosis de efavirenz, si es necesario, vigilancia estrecha de los niveles de efavirenz, pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento es requerido.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (INTI)		
<u>Abacavir</u>	Las concentraciones plasmáticas de abacavir pueden ser ligeramente reducidas por rifampicina.	Relevancia clínica desconocida.
<u>Zidovudina</u>	Zidovudina C _{max} ▼ (en un 43%) y AUC ▼ (en un 47%)	Se requiere una estrecha vigilancia del efecto de zidovudina, posible pérdida de eficacia; si se usa zidovudina dentro de un régimen de terapia antirretroviral funcional, el ajuste de dosis a menudo no es necesario; la decisión debe ser tomada por un especialista en VIH.
Antagonistas opioides		
<u>Naltrexona</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
Agentes de osteoporosis		
<u>Cinacalcet</u>	El metabolismo de cinacalcet puede acelerarse	Posible pérdida de eficacia de cinacalcet, puede ser necesario ajustar la dosis de cinacalcet.
Inhibidores de la fosfodiesterasa-4		

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Roflumilast</u>	C_{max} y AUC de roflumilast y N-óxido de roflumilast se reducen con rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante debido a la fuerte interacción con rifampicina, monitorización estrecha, ajuste de dosis de roflumilast si es necesario.
Inhibidores de la proteasa		
<u>Amprenavir</u> <u>Atazanavir</u> <u>Darunavir</u> <u>Fosamprenavir</u> <u>Indinavir</u> <u>Lopinavir</u> <u>Ritonavir</u> <u>Saquinavir</u> <u>Tipranavir</u>	La biodisponibilidad (AUC) de los inhibidores de la proteasa es reducida por rifampicina ▼.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la proteasa. → contraindicado.
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM)		
<u>Tamoxifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del tamoxifeno en un 55% y 86%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, ajuste de dosis de tamoxifeno, si es necesario.
<u>Toremifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del toremifeno en un 55% y 87%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, medición regular de electrolitos, recuento sanguíneo, prueba de función hepática, ajuste de dosis de toremifeno, si es necesario.
Agentes antiplaquetarios		
<u>Clopidogrel</u>	La rifampicina conduce a una mayor activación y actividad de clopidogrel.	Se necesita una estrecha monitorización, aumenta el efecto antiagregante del clopidogrel, aumenta la diátesis hemorrágica.
<u>Ticagrelor</u>	La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor reduce la C_{max} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente.	No se recomienda el uso concomitante de rifampicina con ticagrelor.
Tranquilizantes		
<u>Benzodiazepinas</u> (por ejemplo, diazepam, midazolam, triazolam)	El metabolismo de las benzodiazepinas puede ser acelerado por la rifampicina.	Monitoreo cercano, el ajuste de dosis puede ser necesario para las benzodiazepinas.
<u>Buspirona</u>	Concentraciones plasmáticas y $t_{1/2}$ de buspirona ▼.	El efecto ansiolítico de buspirona puede reducirse, monitorización estrecha, ajuste de dosis de buspirona, si es necesario.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agentes uricosúricos		
<u>Probenecid-rifampicina</u>	Las concentraciones plasmáticas de rifampicina pueden aumentar por probenecid en algunos pacientes, mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de los valores de la función hepática.
Vitaminas		
<u>Vitamina D</u>	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de vitamina D.	Se espera una enfermedad ósea sintomática solo después de la administración prolongada de rifampicina (> 1 año); en el caso de la suplementación con vitamina D, se requiere el monitoreo de los niveles de calcio en suero, los niveles de fosfato en suero y la función renal; ajuste de dosis de vitamina D, si es necesario.
Agentes citostáticos		
<u>Bendamustina</u>	La rifampicina reduce los niveles plasmáticos de bendamustina, mientras que la rifampicina aumenta los niveles plasmáticos de los metabolitos activos de la bendamustina.	Es necesaria una estrecha vigilancia, el aumento de las concentraciones de metabolitos de bendamustina puede alterar el efecto de la bendamustina y aumentar el riesgo de reacciones adversas.
<u>Bexaroteno</u>	Las concentraciones plasmáticas de bexaroteno pueden posiblemente ser reducidas por rifampicina.	Monitoreo necesario.
<u>Clofarabina</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requiere una estrecha vigilancia de la función hepática.
<u>Gefitinib</u>	El metabolismo de gefitinib es acelerado por la rifampicina.	Vigilancia estrecha, puede ser necesario ajustar la dosis de gefitinib.
<u>Imatinib</u>	La rifampicina reduce el AUC y la C_{max} de imatinib en un 74% y 54%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de imatinib.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Irinotecan</u>	La eliminación de irinotecán es acelerada por rifampicina, AUC de irinotecán (metabolitos activos) ▼.	Posible pérdida de eficacia de irinotecan, puede ser necesario un ajuste de dosis de irinotecan.
Metotrexato	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
<u>Pazopanib</u>	El metabolismo de pazopanib se acelera por Rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante, posible pérdida de eficacia de pazopanib.
Tioguanina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, es necesario realizar pruebas de función hepática.

Poblaciones Especiales

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, EREMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg /día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, EREMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, EREMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

Para terapia, seguir las siguientes dosis basadas en el peso corporal para administración una vez al día:

Grupo Etario	Dosis Diaria en mg/kg de peso corporal	Nota
Adultos $\geq$ 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria en adultos $\geq$ 18 años no debe ser inferior que 450 mg y no debe exceder 600 mg.
Adolescentes entre 12 a 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en adolescentes.
Niños entre 3 a 12 años	15 (10 - 20)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en niños

La experiencia clínica de uso parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg en adultos es amplia, pero limitada en niños
Sin embargo, no hay razón para creer que EREMFAT I.V. 600 mg sería menos tolerado en niños que en adultos.

Niños < 3 meses

No se pueden dar recomendaciones de dosificación para lactantes menores de 3 meses debido a datos insuficientes sobre el principio activo rifampicina.

Terapia intermitente para tuberculosis.

Se recomienda que los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis se administren diariamente durante todo el período de tratamiento, ya que este enfoque garantiza la máxima seguridad terapéutica.

La terapia intermitente contra la tuberculosis no se recomienda. Si la medicación diaria no se puede administrar por razones convincentes, la terapia intermitente debe administrarse solo en la fase de continuación y solo en pacientes VIH negativos con tuberculosis completamente sensible a los medicamentos y como terapia monitorizada.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, EREMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg/día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, EREMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, EREMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Dosis después de la interrupción del tratamiento:

La administración de EREMFAT I.V. 600 mg después de la interrupción de la terapia debe reanudarse gradualmente en el contexto del tratamiento diario de la tuberculosis. Los adultos reciben 75 mg el primer día, con aumentos sucesivos de hasta 450 a 600 mg durante 3 a 7 días.

Para obtener información sobre los riesgos al reanudar el tratamiento con rifampicina (síndrome de la gripe).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Información para Prescribir Versión 01 allegada mediante radicado 20211177897

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda:

- **Aceptar la nueva forma farmacéutica y concentración propuesta para el producto rifampicina e incluir en la norma farmacológica 4.1.1.1.N10**
- **Las indicaciones del producto deben quedar así:**
- **Tuberculosis en todas sus formas y localizaciones, cuando la situación clínica (pérdida de consciencia, intervención quirúrgica, alteración de la absorción**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



gastrointestinal, etc.) o las condiciones de tolerancia gástrica del paciente no permitan o no aconsejen la administración oral del fármaco.

- En las infecciones no tuberculosas puede usarse, excepcionalmente, rifampicina 600 mg IV para solución para perfusión únicamente en el medio hospitalario y previa confirmación etiológica precisa y realización del oportuno antibiograma, en las causadas por estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, cepas polirresistentes) y por enterococos (*S. faecalis*, *S. faecium*), y cuando no fuera oportuno administrar al paciente otros antibióticos o quimioterápicos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos y que el medicamento se utilice en combinación con otros antibacterianos apropiados con el fin de prevenir la aparición de cepas resistentes.

La Sala recomienda aprobar el producto con la siguiente información: En cuanto a las contraindicaciones, el interesado debe incluir “uso concomitante con medicamentos hepatotóxicos”. (Ver interacciones).

En dosificación, el interesado debe incluir los casos en los que se recomienda la vía IV para este principio activo, como figura en el resumen presentado en el documento 2:

- Pacientes con formas graves de la enfermedad (p ej meningitis o sepsis por TB), que no puedan recibir terapia oral.
- Pacientes con enfermedades gastrointestinales que generen una disminución en la absorción de fármacos administrados por vía oral: síndromes de malabsorción, TB intestinal (en quienes puede presentarse una disminución en el área funcional absorptiva, en especial si es severa).
- Pacientes que no tengan habilitada la vía oral por condiciones comórbidas serias, inconsciencia o estados posquirúrgicos.
- Pacientes que no estén dispuestos a la toma de medicamentos por vía oral, como consecuencia de alteraciones psiquiátricas.

Adicionalmente, La Sala recomienda aprobar el producto con la siguiente información:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la rifampicina, insuficiencia hepática, embarazo, uso concomitante con medicamentos hepatotóxicos. (Ver interacciones).

Precauciones y Advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Úsese bajo estricta vigilancia médica y cuando exista real necesidad de su administración. Adminístrese con precaución durante el embarazo, pacientes ancianos desnutridos y en niños de corta edad; puede ocasionarse una coloración rojiza en la orina, secreción lacrimal y la expectoración.

La monoterapia con rifampicina provoca el rápido desarrollo de resistencia (resistencia en un solo paso) en micobacterias y otros patógenos (ver sección 5.1). Para prevenir el desarrollo y la propagación de cepas bacterianas con resistencia a la rifampicina, la rifampicina siempre debe combinarse con al menos otro antibiótico/agente quimioterapéutico.

Uso concomitante de rifampicina con otros medicamentos (ver sección 4.5):

Debido a la inducción del sistema de metabolización del fármaco, la rifampicina puede influir en el metabolismo de los medicamentos administrados conjuntamente. También existe una posible influencia en el metabolismo de la rifampicina por los medicamentos administrados conjuntamente.

Al inicio, pero también al finalizar la terapia con rifampicina, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho, dependiendo del efecto de la rifampicina en su metabolismo (ver sección 4.5).

Inhibidores de la proteasa

El tratamiento concomitante de rifampicina con inhibidores de proteasa (tanto en forma de agentes únicos como combinaciones fijas, ver sección 4.3) puede, debido a la inducción del citocromo P450 por rifampicina, conducir a una reducción en las concentraciones plasmáticas y, por lo tanto, el AUC de los inhibidores de proteasa, lo que resulta en fracaso de la terapia antirretroviral. Al mismo tiempo, el potencial de hepatotoxicidad aumenta para las sustancias individuales y sus combinaciones (ver sección 4.5).

Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa Inversa (INNTIs) Nevirapina

No se recomienda el tratamiento concomitante de rifampicina con nevirapina, ya que son pocos los datos clínicos disponibles con respecto al ajuste de dosis de nevirapina en el tratamiento concomitante con rifampicina. Si se produce una infección tuberculosa en pacientes tratados con nevirapina, se debe considerar un régimen de tratamiento con rifabutina (ver también la sección 4.5).

Etravirina

No se recomienda el uso concomitante de rifampicina con etravirina. No hay suficientes datos disponibles, ya que el uso de etravirina solo está aprobado en combinación con inhibidores de la proteasa potenciados, cuyo uso concomitante con rifampicina está contraindicado (ver también la sección 4.5).

Inhibidores nucleósidos de la Transcriptasa Inversa (INTI)



El uso concomitante con INTI no se ha estudiado para cada sustancia activa, ya que generalmente no se esperan interacciones en vista de las propiedades farmacocinéticas de los INTI (ver sección 4.5).

Abacavir

Para el uso concomitante con abacavir (eliminación por UDP-glucuronosiltransferasa), se ha demostrado una ligera disminución en los niveles plasmáticos de abacavir, pero se desconoce la consecuencia clínica (ver sección 4.5).

Antagonistas del receptor 5 de quimiocina

Maraviroc

Para maraviroc, el único representante de esta clase, se debe hacer un ajuste de dosis apropiado cuando se usa concomitantemente rifampicina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la integrasa Raltegravir

El uso concomitante de rifampicina y raltegravir reduce los niveles plasmáticos de raltegravir, lo que resulta en una disminución de la actividad antiviral. Por lo tanto, se requiere un aumento de la dosis de raltegravir (ver sección 4.5).

Paracetamol

En el caso de la administración concomitante de rifampicina y paracetamol, el daño hepático puede ser causado por dosis normalmente inofensivas de paracetamol. Por lo tanto, durante el tratamiento con rifampicina, el paracetamol debe administrarse solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio y con especial precaución (ver sección 4.5).

Vitamina D

La rifampicina afecta negativamente el metabolismo de la vitamina D. Los síntomas de la enfermedad ósea son de esperarse solo después de la administración prolongada de rifampicina (> 1 año); en el caso de la administración de suplementos de vitamina D, es necesario controlar los niveles de calcio en suero, los niveles de fosfato en suero y la función renal (ver sección 4.5).

Anticonceptivos:

Debido a la interacción entre la rifampicina y el estrógeno/progestógeno, el efecto anticonceptivo de los anticonceptivos hormonales orales se ve afectado. Durante el tratamiento con rifampicina, se deben usar otros métodos anticonceptivos no hormonales (ver sección 4.5).

Hepatotoxicidad, desnutrición, alcoholismo

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Durante la terapia con rifampicina, se puede encontrar un aumento en las transaminasas en aproximadamente 5 - 20% de los pacientes tratados. Cuando los niveles de transaminasas permanecen en <100 U/L, los valores pueden volver a la normalidad a pesar de la continuación de la terapia. Si las transaminasas se elevan por encima de 100 U/L, o si hay un aumento de 2 veces en las concentraciones de bilirrubina por encima de los niveles normales con síntomas clínicos asociados, se recomienda la interrupción inmediata de la rifampicina, ya que se han observado casos de distrofia hepática mortal. Después de una interrupción apropiada de la terapia, la nueva administración de rifampicina puede tolerarse una vez más.

En casos leves o crónicos de insuficiencia hepática, la rifampicina debe usarse con especial precaución y solo después de una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio. En pacientes con abuso de alcohol, debido a la posibilidad de daño hepático preexistente, se debe realizar una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio. En vista de la aparición de ictericia y hepatomegalia en pacientes de edad avanzada y pacientes con daño hepático preexistente, por ejemplo, debido al abuso de alcohol, corren un riesgo particular. En pacientes de edad avanzada y en pacientes desnutridos, se debe realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio antes de iniciar la terapia.

En todos los pacientes, pero especialmente en los grupos de riesgo mencionados, se debe realizar un monitoreo regular de las enzimas hepáticas y la bilirrubina durante el uso de los medicamentos combinados habitualmente con rifampicina, como la isoniazida y la pirazinamida, que se encuentran en los regímenes de tratamiento para la tuberculosis, de modo que el posible daño hepático debido al potencial riesgo hepatotóxico de estos medicamentos se puede detectar a tiempo.

Reacciones de hipersensibilidad:

En el caso de reacciones de hipersensibilidad leves, como fiebre, enrojecimiento de la piel, prurito o urticaria, puede ser posible un tratamiento adicional después de la interrupción de la terapia y la resolución de los síntomas.

Al inicio de reacciones de hipersensibilidad severas como la trombocitopenia, que también puede manifestarse como epistaxis, púrpura, anemia hemolítica, disnea, ataques de asma, shock e insuficiencia renal, o en el caso de reacciones cutáneas alérgicas graves con desprendimiento ampolloso de la piel (necrólisis epidérmica tóxica / síndrome de Lyell, dermatitis exfoliativa), la rifampicina debe suspenderse de forma inmediata y permanente y deben instituirse los procedimientos de emergencia necesarios. Se han notificado hemorragias cerebrales y muertes en los casos en que el tratamiento con rifampicina se continuó o se reanudó después de la aparición de la púrpura.

Tras la reanudación del tratamiento con rifampicina después de una interrupción corta o prolongada, o durante la terapia intermitente, puede producirse una reacción

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hiperérgica inmediata con síntomas similares a la gripe (síndrome de la gripe), que puede estar asociada con complicaciones graves como shock o insuficiencia renal.

Síndrome de DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos): Se observaron reacciones de hipersensibilidad sistémica severa, incluidos casos fatales, como el síndrome DRESS (Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos) durante el tratamiento con terapia antituberculosa.

El síndrome gripal se observa casi exclusivamente con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina y ocurre con mayor frecuencia cuanto más altas son las dosis individuales y más largo el intervalo de intervención.

Suele aparecer entre 3 y 6 meses después del inicio de la terapia intermitente y se manifiesta con síntomas como dolor de cabeza y debilidad general, fiebre, escalofríos, exantema, náuseas, vómitos, mialgia y artralgia. Los síntomas ocurren de 1 a 2 horas después de la dosis y duran hasta 8 horas, o más en casos individuales. En casi todos los casos, se puede resolver cambiando de la administración intermitente a la administración diaria de rifampicina.

Por estos motivos, la dosis de rifampicina debe ajustarse lentamente al reanudar el tratamiento después de un descanso, al cambiar de la administración intermitente a la diaria y al repetir la terapia. Se debe informar a los pacientes sobre los riesgos de la interrupción injustificada y arbitraria del tratamiento y especialmente, sobre los riesgos de reiniciar el tratamiento sin vigilancia médica.

Rifampicina y Porfiria: La rifampicina tiene un efecto porfirinógeno. Su uso en portadores de genes de porfiria aguda intermitente (PAI), porfiria variegata (PV) o coproporfiria hereditaria (CPH) requiere precauciones especiales. Las reacciones de los pacientes afectados son altamente individuales y obviamente dependen de si el individuo pertenece a alguno de los grupos de riesgo y del grado de activación en las diferentes etapas del proceso de porfiria hepática. El efecto sobre el metabolismo de la porfirina debe controlarse regularmente mediante pruebas de precursores de porfirina y porfirina en la orina. Se debe buscar el consejo de especialistas en porfiria en todos los casos.

Efectos sobre el tracto gastrointestinal:

Durante o después de la finalización de la terapia con rifampicina, se puede presentar colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), que puede poner en peligro la vida. En este caso, según la indicación, se debe considerar la interrupción de la administración de rifampicina y se debe iniciar un tratamiento apropiado (por ejemplo, el uso de antibióticos / quimioterapéuticos orales específicos con eficacia clínica comprobada). Los agentes antiperistálticos están contraindicados.

Efecto sobre fluidos corporales: La rifampicina tiene un color rojo pardusco intrínseco intenso que, tras la administración del medicamento que contiene este

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



principio activo, produce coloración de los fluidos corporales, como saliva, sudor, lágrimas, orina y heces. Por ejemplo, esto puede causar una coloración permanente de color amarillo anaranjado de las lentes de contacto blandas y también puede colorear la ropa.

Monitoreo de la función renal: Se requiere un monitoreo regular de la función renal (por ejemplo, determinación de creatinina sérica), especialmente con el uso prolongado de rifampicina.

Se ha informado de insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial y necrosis tubular durante el tratamiento con rifampicina. Se requiere la interrupción inmediata y permanente del tratamiento en tales casos. En general, la función renal vuelve a la normalidad tras la interrupción de la terapia.

Monitoreo de recuentos sanguíneos: También se debe realizar un monitoreo regular del recuento sanguíneo, ya que pueden ocurrir reacciones adversas a los medicamentos que afectan la sangre y los componentes sanguíneos durante la terapia con rifampicina.

Embarazo y fase postnatal: Si se usa rifampicina durante las últimas semanas de embarazo, puede haber un mayor riesgo de sangrado postnatal en la madre debido a un aumento de la diátesis hemorrágica inducida por el parto, así como en el neonato, debido a un suministro de vitamina K todavía inadecuado y por lo tanto, producción insuficiente de factores de coagulación. Por lo tanto, se requiere un monitoreo regular del recuento sanguíneo, así como la determinación de los parámetros de coagulación. El tratamiento con vitamina K puede estar indicado en tales casos.

Pruebas de laboratorio químico y diagnóstico:

Los ensayos microbiológicos de vitamina B12 y ácido fólico no son evaluables.

La rifampicina puede inhibir competitivamente la excreción de bromosulfoftaleína y por lo tanto, dar la impresión de disfunción hepática. Por lo tanto, la prueba de bromosulfoftaleína para evaluar la función hepática excretora no se puede usar durante el tratamiento con rifampicina.

La rifampicina produce resultados falsos positivos en el inmunoensayo para la determinación de opiáceos en la orina.

Medios de contraste:

La rifampicina puede retrasar la excreción biliar de los medios de contraste radiológico utilizados para las investigaciones de la vesícula biliar, sin tener ninguna relevancia clínica para la investigación.

Reacciones adversas

La reacción adversa más común al tratamiento con rifampicina corresponde a un cambio en los valores de la función hepática (especialmente un aumento en la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



actividad de las transaminasas), que generalmente no es clínicamente relevante y regresa con el tratamiento continuado. Sin embargo, en casos muy raros, también puede aparecer la aparición de hepatitis sintomática, que puede tener un desenlace fatal en casos graves.

Otras reacciones adversas comunes al tratamiento con rifampicina son las reacciones de hipersensibilidad y las molestias gastrointestinales.

Debido a la administración parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg, puede producirse irritación de las venas en el lugar de la infusión, especialmente con el uso prolongado de la solución para infusión.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Eosinofilia, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia por hipoprotrombina, anemia hemolítica, coagulopatía intravascular diseminada.

Trastornos del sistema inmunitario:

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Reacciones de hipersensibilidad leve (fiebre, eritema multiforme, prurito, urticaria).

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Reacciones de hipersensibilidad severas, como disnea, ataques similares al asma, edema pulmonar, otros tipos de edema e incluso shock anafiláctico.

Muy raras ($< 1/10000$): Síndrome tipo lupus^a, síndrome de gripe^b, reacciones alérgicas cutáneas graves, como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y exfoliativa dermatitis^c.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Desórdenes endocrinos

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos de la menstruación^d, crisis de Addison en pacientes con enfermedad de Addison.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Porfiria

Desórdenes psiquiátricos

Muy raras ($< 1/10000$): Confusión, psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras ($< 1/10000$): Ataxia, incapacidad para concentrarse, dolor de cabeza, fatiga, mareos, parestesia.

Trastornos oculares



**Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Trastornos visuales, pérdida de visión, neuritis óptica.
Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Decoloración rojo parduzco del líquido lagrimal^e**

Desórdenes gastrointestinales

Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Pérdida de apetito, dolor gástrico, náuseas, vómitos, meteorismo, diarrea.

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Pancreatitis aguda

Muy raras ($< 1/10000$): Colitis asociada a antibióticos (enterocolitis pseudomembranosa), diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Trastornos hepatobiliares

Muy comunes ($\geq 1/10$): Aumento de la actividad enzimática como SGOT (AST), SGPT (ALT), fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa.

Poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$): Ictericia, hepatomegalia^f

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Bilirrubina sérica elevada

Muy raras ($< 1/10000$): Hepatitis aguda (posible desenlace mortal en casos graves).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Miopatías

Muy raras ($< 1/10000$): Debilidad muscular

Trastornos renales y urinarios

Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$): Insuficiencia renal

Muy raras ($< 1/10000$): Falla renal aguda

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Nefritis intersticial, necrosis tubular.

Embarazo, puerperio y afecciones perinatales

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Sangrado posnatal en la madre y el recién nacido^g

Trastornos vasculares

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Vasculitis leucocitoclástica

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Irritación de las venas.

a. con fiebre, debilidad, artralgia, mialgia y aparición de anticuerpos antinucleares.

b. en asociación con el uso intermitente o después de un uso irregular de rifampicina síntomas similares al síndrome similar al lupus.



- c. observado en tratamiento en asociación de rifampicina combinada con otros agente antituberculosos; Las reacciones no pueden atribuirse con certeza a ninguna sustancia activa.
- d. secundario al efecto sobre el metabolismo de la hormona esteroide por la rifampicina.
- e. causado por el color intrínseco de la rifampicina e inofensivo.
- f. principalmente transitoria en la naturaleza.
- g. cuando se administra durante las últimas semanas de embarazo.

Interacciones

La rifampicina afecta el metabolismo de muchas sustancias activas coadministradas y se discuten varios mecanismos como causa de las interacciones:

- La rifampicina induce el sistema citocromo P450 hepático, por lo que el aumento de la formación del complejo isoenzimático CYP3A4 está mediado por el receptor X de pregnano (PXR) y en menor medida, por el receptor constitutivo de androstano (CAR). Una serie de otras isoenzimas CYP también son inducidas por la rifampicina (por ejemplo, CYP2A, CYP2B, CYP2C).
- La rifampicina aumenta la UDP-glucuronosiltransferasa 1A, que cataliza la glucuronidación de una serie de sustancias en los riñones y el hígado.
- La rifampicina probablemente afecta el transporte de sustancias activas desde la célula, mediada por un efecto sobre la proteína de transporte de la glicoproteína p.

La rifampicina en sí se ve afectada en su metabolismo cuando se administran conjuntamente otras sustancias activas, lo que resulta en un posible aumento o disminución de su biodisponibilidad, con efectos de la eficacia y seguridad del uso de la rifampicina.

Por lo tanto, en cada caso individual, las interacciones con las sustancias administradas, incluidas aquellas para el tratamiento de las comorbilidades y la progresión de enfermedades primarias y concomitantes deben revisarse y controlarse mediante medidas apropiadas en cada caso individual, como el control de drogas, el seguimiento clínico y los controles en equipo. Si es apropiado, puede ser necesario ajustar la dosis de la medicación conjunta. Particularmente, después de completar la administración concomitante de rifampicina, debe considerarse la necesidad de otro ajuste en la dosis de la medicación concomitante.

Debido a la gran cantidad de interacciones y las diversas consecuencias clínicas, la siguiente sección enumera los socios de interacción conocidos que, según el estado actual del conocimiento científico, son de relevancia clínica.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la columna 1, se enumeran los grupos de sustancias activas y/o sustancias activas/medicamentos relacionados. El subrayado denota sustancias activas afectadas por la rifampicina. Si la sustancia activa afecta a la rifampicina, se separa mediante un guion, que se enumera y subraya en la primera columna de la tabla junto con la sustancia activa que lo afecta. Si en cualquier listado, no se subraya ninguna sustancia activa, esto significa que no hay interacción directa que afecte a una sustancia activa; además, denota que una reacción general (por ejemplo, hepatotoxicidad) o una sustancia endógena se ve afectada por esta interacción.

En la columna 2, se describen los efectos mutuos de los grupos de sustancias activas/ sustancias activas entre sí.

▲: Aumento

▼: Disminución

AUC: área bajo la curva

C_{max}: concentración máxima de sustancia activa en sangre

t_{1/2}: tiempo de vida media

En la columna 3, se establece la consecuencia clínica.

Grupo de sustancias activas / Sustancia activa	Interacción	Consecuencia Clínica
Inhibidores ACE		
<u>Enalapril</u> <u>Espirapril</u>	Concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de enalapril y espirapril ▼.	Monitoreo de la presión arterial, ajuste de dosis de enalapril y espirapril, si es necesario.
Adsorbentes		
Carbón activado- <u>rifampicina</u>	Absorción de rifampicina ▼.	El uso concomitante no es recomendado, posible pérdida de eficacia de rifampicina.
Analgésicos		
<u>Diclofenaco</u>	AUC y C _{max} de diclofenaco ▼.	Posible pérdida de eficacia de diclofenaco se recomienda monitorizar.
<u>Opioides-rifampicina</u> (Ej. morfina, fentanilo, buprenorfina, metadona, codeína)	El metabolismo de los opioides es acelerado por la rifampicina, la biodisponibilidad de la rifampicina puede reducirse.	Se recomienda una dosificación escalonada, se debe vigilar estrechamente, puede ser necesario aumentar la dosis de opioide.
<u>Paracetamol</u>	La rifampicina puede acelerar la descomposición del paracetamol, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	No se recomienda el uso concomitante, vigilancia estrecha.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anestésicos		
<u>Alfentanilo</u>	La eliminación de alfentanilo se acelera (aproximadamente 3 veces).	Posible pérdida de eficacia de alfentanilo puede ser necesario un ajuste de dosis de alfentanilo.
<u>Ropivacaína</u>	La eliminación de ropivacaína se acelera mediante la activación de enzimas CYP, $t_{1/2}$ y AUC de ropivacaína ▼.	Efecto menor en la calidad y duración de la anestesia local (interacción solo si la ropivacaína ingresa al torrente sanguíneo).
Antagonistas del receptor de angiotensina II		
<u>Losartán</u>	La eliminación de losartán y su metabolito activo se acelera mediante la activación de las enzimas CYP causada por rifampicina, AUC de losartán ▼ (en un 35%), $t_{1/2}$ de losartán ▼ (en un 50%), la descomposición de losartán oral también aumenta.	La presión arterial debe ser monitoreada.
Antihelmínticos		
<u>Praziquantel</u>	Concentraciones plasmáticas de praziquantel ▼.	Se recomienda monitorizar los niveles de praziquantel.
Antiarrítmicos		
<u>Amiodarona</u> <u>Quinidina</u> <u>Disopiramida</u> <u>Lorcainida</u> <u>Propafenona</u> <u>Tocainida</u>	Las concentraciones plasmáticas de antiarrítmicos pueden reducirse con rifampicina.	Se indica la monitorización del ritmo cardíaco, puede ser necesario ajustar la dosis de los antiarrítmicos.
Antiasmáticos		
<u>Teofilina</u>	El metabolismo de la teofilina es acelerado por la rifampicina.	Monitoreo de los niveles séricos de teofilina, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de teofilina.
Antibióticos		
<u>Pirazinamida</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de la función hepática.
<u>Cotrimoxazol (trimetoprima sulfametoxazol) rifampicina</u>	El aclaramiento de rifampicina se reduce, los niveles plasmáticos, el AUC y la C_{max} de rifampicina aumentan.	Aumento de la hepatotoxicidad, monitoreo de la función hepática.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Claritromicina</u>	Concentraciones plasmáticas de claritromicina ▼.	No se recomienda el uso concomitante, posible pérdida del efecto de claritromicina.
<u>Cloranfenicol</u> <u>Doxiciclina</u>	Concentraciones plasmáticas de doxiciclina y cloranfenicol ▼.	Pérdida de la eficacia de doxiciclina y cloranfenicol, aumento de la dosis de doxiciclina y cloranfenicol necesarios.
<u>Ciprofloxacina</u> <u>Moxifloxacina</u>	Eliminación de moxifloxacina y ciprofloxacina acelerada.	No es necesario ajustar la dosis.
<u>Dapsona</u>	Eliminación de dapsona acelerada.	Posible pérdida de la eficacia de la dapsona, aumento de la dosis para dapsona, si es necesario.
<u>Linezolid</u>	AUC y C _{max} de linezolid reducido por rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de linezolid. Vigilar eficacia antibacteriana
<u>Metronidazol</u>	Eliminación de metronidazol acelerado, AUC ▼.	Posible pérdida de la eficacia de metronidazol, ajuste de dosis de metronidazol, si es necesario.
Anticolinérgicos		
<u>Darifenacina</u>	La descomposición de la darifenacina es acelerada por la rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de darifenacina, puede ser necesario un ajuste de dosis de darifenacina.
Antidepresivos		
<u>Amitriptilina</u> <u>Nortriptilina</u>	Concentraciones plasmáticas de amitriptilina y nortriptilina ▼.	Posible pérdida de eficacia de amitriptilina y nortriptilina; Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina y nortriptilina.
<u>Citalopram</u>	La descomposición del citalopram es acelerada por la rifampicina.	Posible deterioro en el control de la enfermedad neurológica subyacente.
<u>Mirtazapina</u>	Aumento de la depuración de mirtazapina.	Posible pérdida de la eficacia de mirtazapina puede ser necesario un aumento de la dosis de mirtazapina.
<u>Sertralina</u>	Metabolismo de la sertralina ▲.	Posible pérdida de eficacia y aumento de los síntomas de ansiedad puede ser necesario un aumento de la dosis de sertralina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antidiabéticos		
<u>Sulfonilureas</u> <u>Biguanidas</u> <u>Glinidas</u> <u>Inhibidores de DPP-4</u>	El efecto de los agentes antidiabéticos puede aumentar y disminuir por rifampicina.	Monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, puede ser necesario un ajuste de dosis de antidiabéticos.
Antiepilépticos		
<u>Carbamazepina</u>	El metabolismo de la carbamazepina se acelera por rifampicina.	Es necesaria una estrecha vigilancia clínica, es necesario determinar los niveles de carbamazepina, puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina.
<u>Lamotrigina</u>	AUC y $t_{1/2}$ de lamotrigina se reducen con rifampicina ▼.	Posible pérdida de eficacia de lamotrigina puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina.
<u>Fenitoína</u>	El metabolismo de la fenitoína es acelerado por la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína, ajuste de dosis de fenitoína, si es necesario.
<u>Ácido Valproico</u>	La rifampicina aumenta el aclaramiento y, por lo tanto, reduce las concentraciones plasmáticas de ácido valproico.	Es necesaria una estrecha monitorización, especialmente al comenzar y finalizar el tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de ácido valproico.
Antihistamínicos		
<u>Cimetidina</u> <u>Ranitidina</u>	Eliminación de cimetidina y ranitidina acelerada.	Posible pérdida de eficacia de cimetidina y ranitidina.
<u>Fexofenadina</u>	Eliminación de fexofenadina oral acelerada, disminución de las concentraciones plasmáticas de fexofenadina, pero $t_{1/2}$ terminal y aclaramiento renal sin alterar.	Posible pérdida de la eficacia de la fexofenadina.
Anticoagulantes		
<u>Rivaroxabán</u>	Concentraciones plasmáticas de rivaroxabán ▼.	No se recomienda el uso concomitante, es necesario aumentar la dosis de rivaroxabán.
<u>Apixaban</u> <u>Dabigatrán</u>	Concentraciones plasmáticas de apixaban y dabigatrán ▼.	No se recomienda el uso concomitante.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fenprocumón, warfarina y otras cumarinas</u>	El metabolismo es acelerado por la rifampicina.	Debe evitarse el uso concomitante, la posible pérdida de eficacia de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas, la estrecha vigilancia de los valores de protrombina e INR, especialmente al comenzar y finalizar tratamiento, puede ser necesario ajustar la dosis de fenprocumón, warfarina y otras cumarinas.
Antimicóticos		
<u>Caspofungina</u>	Concentraciones plasmáticas de caspofungina ▼.	Pérdida de la eficacia de caspofungina, es necesario un aumento de la dosis de caspofungina.
<u>Fluconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de fluconazol reducidas por rifampicina.	Posible disminución de la eficacia del fluconazol, monitorización estrecha, puede ser necesario un ajuste de la dosis de fluconazol.
<u>Itraconazol</u> <u>Ketoconazol</u>	AUC, C _{max} y concentraciones plasmáticas de itraconazol y ketoconazol reducidos.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Voriconazol</u>	La C _{max} y el AUC de voriconazol se redujeron en un 93% y un 96%, Respectivamente.	Fracaso del tratamiento → contraindicado.
<u>Terbinafina</u>	Se aumenta el aclaramiento de terbinafina.	No es necesario ajustar la dosis.
Antiprotozoarios		
<u>Atovacuona</u>	Las concentraciones plasmáticas de atovacuona se reducen en un 52%.	No se recomienda el uso concomitante.
<u>Quinina</u>	Eliminación de quinina acelerada, t _{1/2} de quinina ▼.	Se requiere vigilancia de los niveles de quinina y monitoreo cardíaco, especialmente al final del tratamiento con EREMFAT I.V. 600 mg, puede ser necesario un aumento de la dosis de quinina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Cloroquina</u>	La rifampicina puede acelerar el metabolismo de la cloroquina.	Posible pérdida de la eficacia de la cloroquina, se requiere una estrecha vigilancia.
<u>Mefloquina</u>	Concentraciones plasmáticas de mefloquina ▼ en un 19%.	Posible pérdida de la eficacia de la mefloquina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de mefloquina, vigilancia estrecha incluso después de la interrupción de EREMFAT I.V.600 mg, riesgo de desarrollo de mefloquina resistencia ▲.
Beta- Bloqueadores		
<u>Bisoprolol</u> <u>Carvedilol</u> <u>Celiprolol</u> <u>Metoprolol</u> <u>Nadolol</u> <u>Propranolol</u> Posiblemente otros betabloqueantes degradado por el hígado.	Las concentraciones plasmáticas de betabloqueantes pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cardíaco indicado; el ajuste de dosis puede ser necesario para los betabloqueantes.
Bloqueadores de los canales de calcio		
<u>Amlodipino</u> <u>Diltiazem</u> <u>Lercanidipina</u> <u>Nifedipina</u> <u>Nisoldipina</u> <u>Verapamilo</u>	Concentraciones plasmáticas de los bloqueadores de los canales de calcio. ▼	Posible pérdida de eficacia de los bloqueadores de los canales de calcio; Si se requiere un ajuste de dosis para los bloqueadores de los canales de calcio, se debe asegurar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonista del receptor 5 de quimiocina		
<u>Maraviroc</u>	La C _{max} de maraviroc se redujo en un 66% y el AUC en un 63% debido a la rifampicina.	Se requiere una estrecha vigilancia, posible pérdida de eficacia de maraviroc, se requiere un ajuste de dosis de maraviroc.
Inhibidores de la COX-2		
<u>Celecoxib</u> <u>Etoricoxib</u>	El metabolismo de celecoxib, etoricoxib y rofecoxib es acelerado por rifampicina.	Es posible que se necesite monitorización, ajuste de dosis para celecoxib, etoricoxib y rofecoxib, se debe garantizar un ajuste adicional después de la interrupción de EREMFAT I.V. 600 mg.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antagonistas de la endotelina		
<u>Bosentán</u>	La absorción y el metabolismo del bosentán se ven afectados; al comienzo de la terapia, hay un marcado aumento en los niveles mínimos de bosentán después de la administración inicial de rifampicina; en estado estacionario, el efecto de predomina la rifampicina en el metabolismo del bosentán, lo que causa una reducción en las concentraciones plasmáticas.	Monitoreo cercano, pruebas de función hepática necesarias.
Agentes antiinflamatorios		
<u>Sulfasalazina</u>	Concentración plasmática reducida de sulfapiridina, un metabolito de sulfasalazina.	Posible pérdida de la eficacia de la sulfasalazina, se requiere monitoreo.
Glucocorticoides		
<u>Budesonida</u>	Las concentraciones plasmáticas de budesonida pueden reducirse con rifampicina.	Monitoreo cercano, el efecto de la budesonida puede reducirse.
<u>Cortisona</u> <u>Dexametasona</u> <u>Fludrocortisona</u> <u>Hidrocortisona</u> <u>Metilprednisolona</u> <u>Prednisona</u> <u>Prednisolona</u>	Las concentraciones plasmáticas de cortisona, dexametasona, fludrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona y la prednisolona pueden reducirse con rifampicina.	Vigilancia estrecha; ajuste de dosis para glucocorticoides puede ser requerido al inicio y al final de la terapia.
Glucósidos cardíacos		
<u>Digitoxina</u> <u>Digoxina</u>	Las concentraciones plasmáticas de digitoxina y digoxina pueden ser reducidas por rifampicina.	Vigilancia cardíaca estrecha y determinación de los niveles de glucósidos cardíacos en suero, pueden ser necesarios ajustes de dosis para digitoxina y digoxina.
Anticonceptivos hormonales		
<u>Noretisterona</u> <u>Mestranol</u> <u>Etinilestradiol</u>	Eliminación acelerada de anticonceptivos por la rifampicina.	Eficacia reducida; se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales adicionales, posibles anomalías menstruales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hormonas		
<u>Levotiroxina</u>	Concentraciones plasmáticas de levotiroxina ▼, niveles de tirotrópina ▲.	Se recomienda controlar los niveles de tirotrópina, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina al comienzo y al final de la terapia con EREMFAT I.V. 600 mg.
Antagonistas de 5-HT3		
<u>Ondansetrón</u>	Concentraciones plasmáticas de ondansetrón ▼.	El efecto antiemético puede reducirse, puede ser necesario ajustar la dosis de ondansetrón.
Hipnóticos		
<u>Zaleplon</u> <u>Zolpidem</u> <u>Zopiclona</u>	Niveles plasmáticos de zaleplón, zolpidem y zopiclona ▼.	Posible pérdida de eficacia de zaleplón, zolpidem y zopiclona, se necesita monitorización.
Inmunomoduladores		
<u>Vacuna Bacillus Calmette-Guérin</u>	Pérdida en la eficacia de la vacuna (incluso cuando se usa para el carcinoma de vejiga).	No se recomienda el uso concomitante.
Interferón beta-1a	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitorización estrecha, pruebas de función hepática, si la ALT es > 5 veces superior a lo normal, se recomienda una reducción de la dosis de interferón beta-1a, que puede aumentarse nuevamente después de la normalización de ALT.
Inmunosupresores		
<u>Azatioprina</u> <u>Tacrolimus</u>	Eliminación de azatioprina y tacrolimus acelerada por rifampicina.	No se recomienda el uso concomitante, existe un riesgo de rechazo de trasplante.
<u>Ciclosporina</u> <u>Everolimus</u> <u>Temsirolimus</u>	La rifampicina acelera la eliminación de ciclosporina, everolimus y temsirolimus.	No se recomienda el uso concomitante, existe el riesgo de rechazo de trasplante; Si es necesario el uso concomitante, monitorización estrecha de los niveles en plasma, más ajuste de dosis para ciclosporina, everolimus y temsirolimus.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Sirolimus</u> <u>Micofenolato</u>	Eliminación de sirolimus y micofenolato acelerada por rifampicina, sirolimus y micofenolato C _{max} ▼ y AUC ▼.	No se recomienda el uso concomitante; existe el riesgo de rechazo de trasplante, si es necesario el uso concomitante, se requiere monitorización estrecha de los niveles plasmáticos y ajustes de dosis para sirolimus y micofenolato.
<u>Leflunomida</u> <u>teriflunomida</u> /	La rifampicina aumenta las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de leflunomida en aproximadamente un 40%, posible acumulación debido a el t _{1/2} largo de leflunomida.	Mayor riesgo de hepatotoxicidad, neuropatía periférica, inmunosupresión y mielosupresión; las enzimas hepáticas y la bilirrubina deben medirse antes del inicio de la terapia con leflunomida, luego al menos mensualmente durante los primeros 6 meses de terapia y luego a intervalos de 6 a 8 semanas; los pacientes con insuficiencia hepática o niveles elevados de transaminasas (ALT > 2 veces de lo normal) no deben tomar leflunomida; interrupción del tratamiento si ALT > 3 veces de lo normal, eliminación del metabolito de leflunomida activo con colestiramina o carbón activado, monitoreo semanal, lavado repetido, si es necesario.
Inhibidores de la integrasa		
<u>Raltegravir</u>	Raltegravir AUC ▼, C _{max} ▼.	Pérdida de la eficacia de raltegravir, se requiere un aumento de la dosis de raltegravir.
Medios de contraste		
<u>Agentes de radiocontraste</u> (por ejemplo, para examen de vesícula biliar)	La excreción biliar de medios de radiocontraste puede ser retrasado por rifampicina.	Las pruebas deben realizarse antes de la dosis matutina de EREMFAT I.V. 600 mg.
Agentes hipolipemiantes		

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Fluvastatina</u>	El metabolismo de la fluvastatina es acelerado por la rifampicina, C_{max} de fluvastatina ▼ (en un 59%).	Posible pérdida de eficacia de fluvastatina, monitorización estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de fluvastatina.
<u>Simvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de simvastatina se redujeron por rifampicina, C_{max} ▼ (en un 90%), AUC ▼ (en un 87%).	No se recomienda el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de simvastatina; durante la terapia: vigilancia estrecha, se necesita un ajuste de dosis.
<u>Pravastatina</u>	La biodisponibilidad oral de pravastatina puede reducirse con rifampicina en algunos pacientes.	Posible pérdida de eficacia de pravastatina, vigilancia estrecha, puede ser necesario un aumento de la dosis de pravastatina.
<u>Atorvastatina</u>	Las concentraciones plasmáticas y la biodisponibilidad de atorvastatina se reducen con rifampicina, AUC ▼ (en un 78%).	Posible pérdida de eficacia de atorvastatina, vigilancia estrecha, mismo tiempo de dosificación para EREMFAT I.V. 600 mg y atorvastatina recomendada para reducir Interacciones.
<u>Ezetimiba</u>	El efecto de ezetimiba puede reducirse con rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de ezetimiba, vigilancia estrecha.
Neurolépticos		
<u>Clozapina</u> <u>Quetiapina</u>	Concentraciones plasmáticas de clozapina y quetiapina reducidas por rifampicina.	Posible pérdida de la eficacia de clozapina y quetiapina; Se requiere una estrecha monitorización del estado neurológico, se recomienda la determinación de los niveles séricos de clozapina y quetiapina, ajuste de la dosis de clozapina y quetiapina puede ser necesaria.
<u>Haloperidol</u>	El metabolismo del haloperidol es acelerado por la rifampicina.	Posible pérdida de eficacia de haloperidol; Se requiere un control estrecho del estado neurológico, ajuste de dosis de haloperidol, si es necesario.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Risperidona</u>	Concentraciones plasmáticas de risperidona ▼, AUC ▼ (por 72%), C _{max} ▼ (en un 50%).	Posible pérdida de la eficacia de la risperidona, se requiere una estrecha monitorización.
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI)		
<u>Etravirina</u>	No investigado.	Solo aprobado en combinación con inhibidores de proteasa → contraindicado.
<u>Delavirdina</u> <u>Nevirapina</u>	Concentraciones plasmáticas y AUC de delavirdina y nevirapina reducida.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la transcriptasa inversa. → contraindicado.
<u>Efavirenz</u>	La C _{max} y el AUC de efavirenz se reducen con rifampicina, lo que aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.	Aumento de la dosis de efavirenz, si es necesario, vigilancia estrecha de los niveles de efavirenz, pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento es requerido.
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (INTI)		
<u>Abacavir</u>	Las concentraciones plasmáticas de abacavir pueden ser ligeramente reducidas por rifampicina.	Relevancia clínica desconocida.
<u>Zidovudina</u>	Zidovudina C _{max} ▼ (en un 43%) y AUC ▼ (en un 47%)	Se requiere una estrecha vigilancia del efecto de zidovudina, posible pérdida de eficacia; si se usa zidovudina dentro de un régimen de terapia antirretroviral funcional, el ajuste de dosis a menudo no es necesario; la decisión debe ser tomada por un especialista en VIH.
Antagonistas opioides		
<u>Naltrexona</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
Agentes de osteoporosis		
<u>Cinacalcet</u>	El metabolismo de cinacalcet puede acelerarse	Posible pérdida de eficacia de cinacalcet, puede ser necesario ajustar la dosis de cinacalcet.
Inhibidores de la fosfodiesterasa-4		

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Roflumilast</u>	C_{max} y AUC de roflumilast y N-óxido de roflumilast se reducen con rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante debido a la fuerte interacción con rifampicina, monitorización estrecha, ajuste de dosis de roflumilast si es necesario.
Inhibidores de la proteasa		
<u>Amprenavir</u> <u>Atazanavir</u> <u>Darunavir</u> <u>Fosamprenavir</u> <u>Indinavir</u> <u>Lopinavir</u> <u>Ritonavir</u> <u>Saquinavir</u> <u>Tipranavir</u>	La biodisponibilidad (AUC) de los inhibidores de la proteasa es reducida por rifampicina ▼.	Pérdida no compensable de la eficacia de los inhibidores de la proteasa. → contraindicado.
Moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM)		
<u>Tamoxifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del tamoxifeno en un 55% y 86%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, ajuste de dosis de tamoxifeno, si es necesario.
<u>Toremifeno</u>	La rifampicina reduce la C_{max} y el AUC del toremifeno en un 55% y 87%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, vigilancia estrecha, medición regular de electrolitos, recuento sanguíneo, prueba de función hepática, ajuste de dosis de toremifeno, si es necesario.
Agentes antiplaquetarios		
<u>Clopidogrel</u>	La rifampicina conduce a una mayor activación y actividad de clopidogrel.	Se necesita una estrecha monitorización, aumenta el efecto antiagregante del clopidogrel, aumenta la diátesis hemorrágica.
<u>Ticagrelor</u>	La administración concomitante de rifampicina y ticagrelor reduce la C_{max} y el AUC del ticagrelor en un 73% y un 86%, respectivamente.	No se recomienda el uso concomitante de rifampicina con ticagrelor.
Tranquilizantes		
<u>Benzodiazepinas</u> (por ejemplo, diazepam, midazolam, triazolam)	El metabolismo de las benzodiazepinas puede ser acelerado por la rifampicina.	Monitoreo cercano, el ajuste de dosis puede ser necesario para las benzodiazepinas.
<u>Buspirona</u>	Concentraciones plasmáticas y $t_{1/2}$ de buspirona ▼.	El efecto ansiolítico de buspirona puede reducirse, monitorización estrecha, ajuste de dosis de buspirona, si es necesario.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agentes uricosúricos		
<u>Probenecid-rifampicina</u>	Las concentraciones plasmáticas de rifampicina pueden aumentar por probenecid en algunos pacientes, mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Monitoreo de los valores de la función hepática.
Vitaminas		
<u>Vitamina D</u>	La rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de vitamina D.	Se espera una enfermedad ósea sintomática solo después de la administración prolongada de rifampicina (> 1 año); en el caso de la suplementación con vitamina D, se requiere el monitoreo de los niveles de calcio en suero, los niveles de fosfato en suero y la función renal; ajuste de dosis de vitamina D, si es necesario.
Agentes citostáticos		
<u>Bendamustina</u>	La rifampicina reduce los niveles plasmáticos de bendamustina, mientras que la rifampicina aumenta los niveles plasmáticos de los metabolitos activos de la bendamustina.	Es necesaria una estrecha vigilancia, el aumento de las concentraciones de metabolitos de bendamustina puede alterar el efecto de la bendamustina y aumentar el riesgo de reacciones adversas.
<u>Bexaroteno</u>	Las concentraciones plasmáticas de bexaroteno pueden posiblemente ser reducidas por rifampicina.	Monitoreo necesario.
<u>Clofarabina</u>	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requiere una estrecha vigilancia de la función hepática.
<u>Gefitinib</u>	El metabolismo de gefitinib es acelerado por la rifampicina.	Vigilancia estrecha, puede ser necesario ajustar la dosis de gefitinib.
<u>Imatinib</u>	La rifampicina reduce el AUC y la C_{max} de imatinib en un 74% y 54%, respectivamente.	Se debe evitar el uso concomitante, pérdida probable de la eficacia de imatinib.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<u>Irinotecan</u>	La eliminación de irinotecán es acelerada por rifampicina, AUC de irinotecán (metabolitos activos) ▼.	Posible pérdida de eficacia de irinotecan, puede ser necesario un ajuste de dosis de irinotecan.
Metotrexato	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, se requieren pruebas de función hepática.
<u>Pazopanib</u>	El metabolismo de pazopanib se acelera por Rifampicina.	Se debe evitar el uso concomitante, posible pérdida de eficacia de pazopanib.
Tioguanina	Mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Se debe evitar el uso concomitante, es necesario realizar pruebas de función hepática.

Poblaciones Especiales

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, ERMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg /día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, ERMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, ERMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática



más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario

- Pacientes con formas graves de la enfermedad (p ej meningitis o sepsis por TB), que no puedan recibir terapia oral.
- Pacientes con enfermedades gastrointestinales que generen una disminución en la absorción de fármacos administrados por vía oral: síndromes de malabsorción, TB intestinal (en quienes puede presentarse una disminución en el área funcional absorptiva, en especial si es severa).
- Pacientes que no tengan habilitada la vía oral por condiciones comórbidas serias, inconsciencia o estados posquirúrgicos.
- Pacientes que no estén dispuestos a la toma de medicamentos por vía oral, como consecuencia de alteraciones psiquiátricas.

Para terapia, seguir las siguientes dosis basadas en el peso corporal para administración una vez al día:

Grupo Etario	Dosis Diaria en mg/kg de peso corporal	Nota
Adultos $\geq$ 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria en adultos $\geq$ 18 años no debe ser inferior que 450 mg y no debe exceder 600 mg.
Adolescentes entre 12 a 18 años	10 (8 - 12)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en adolescentes.
Niños entre 3 a 12 años	15 (10 - 20)	La dosis diaria no debe exceder 600 mg en niños

La experiencia clínica de uso parenteral de EREMFAT I.V. 600 mg en adultos es amplia, pero limitada en niños

Sin embargo, no hay razón para creer que EREMFAT I.V. 600 mg sería menos tolerado en niños que en adultos.

Niños < 3 meses

No se pueden dar recomendaciones de dosificación para lactantes menores de 3 meses debido a datos insuficientes sobre el principio activo rifampicina.

Terapia intermitente para tuberculosis.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se recomienda que los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis se administren diariamente durante todo el período de tratamiento, ya que este enfoque garantiza la máxima seguridad terapéutica.

La terapia intermitente contra la tuberculosis no se recomienda. Si la medicación diaria no se puede administrar por razones convincentes, la terapia intermitente debe administrarse solo en la fase de continuación y solo en pacientes VIH negativos con tuberculosis completamente sensible a los medicamentos y como terapia monitorizada.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática:

En pacientes con trastornos hepáticos preexistentes, por ejemplo, estado post hepatitis aguda, una prueba positiva de antígeno-anticuerpo para hepatitis B y C o abuso de alcohol, EREMFAT IV 600 mg se puede administrar en dosis normales. Debe considerarse un incremento lento de la dosis, comenzando con 75 mg/día de rifampicina, que aumenta hasta 450 - 600 mg/día (adultos) durante 3 a 7 días. Es necesario monitorear los parámetros de laboratorio relevantes, una o varias veces por semana, en los primeros meses, ya que hay un aumento de riesgo de daño hepático.

Si los niveles de transaminasas séricas antes de la terapia antituberculosa ya son 3 veces más altos que los niveles normales, se debe considerar la terapia con solo uno o dos agentes antituberculosos hepatotóxicos. En casos de insuficiencia hepática grave, EREMFAT I.V. 600 mg está contraindicado.

Dosis para pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, EREMFAT I.V. 600 mg se puede administrar sin ajuste de dosis, siempre que la función hepática sea normal. Esto también se aplica a pacientes en diálisis.

Dosis para pacientes con insuficiencia hepática y renal concomitante:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (teniendo en cuenta las características individuales adicionales del paciente y la función renal concomitantemente deteriorada, la terapia con rifampicina se puede realizar si se determinan los niveles séricos y se controla de cerca la función hepática. En casos de insuficiencia hepática más grave, la rifampicina está contraindicada independientemente de la función renal.

Dosis después de la interrupción del tratamiento:

La administración de EREMFAT I.V. 600 mg después de la interrupción de la terapia debe reanudarse gradualmente en el contexto del tratamiento diario de la tuberculosis. Los adultos reciben 75 mg el primer día, con aumentos sucesivos de hasta 450 a 600 mg durante 3 a 7 días.

Para obtener información sobre los riesgos al reanudar el tratamiento con rifampicina (síndrome de la gripe).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica 4.1.1.1.N10

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

3.1.5.2. PASEDOL® SOLUCION ORAL

Expediente : 20190184
Radicado : 20201185033 / 20211179893
Fecha : 06/09/2021
Interesado : LABORATORIOS ECAR S.A.

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene 0.25 g de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones

Pasedol® niños está indicado para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al dimenhidrinato, difenhidramina o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Porfiria: el dimenhidrinato se ha asociado a ataques agudos de porfiria y es considerado no seguro en estos pacientes.
- Crisis asmáticas: el paciente podría empeorar si se utiliza en las crisis agudas de asma.

Precauciones y Advertencias

- Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos.
- Debe emplearse con precaución en aquellas situaciones que pueden agravarse por sus propiedades anticolinérgicas:
 - ✓ Asma bronquial, EPOC, enfisema y bronquitis crónica (se puede producir espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración).
 - ✓ Hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades obstructivas del tracto urinario (se puede agravar la sintomatología).
 - ✓ Enfermedades obstructivas gastrointestinales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- ✓ Hipertensión arterial.
- ✓ Glaucoma de ángulo cerrado.
- ✓ Hipertiroidismo.
- ✓ Epilepsia.

- Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos del dimenhidrinato (sequedad de boca, retención urinaria, glaucoma, náuseas, sedación, confusión e hipotensión).
- El dimenhidrinato por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos, y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.
- En pacientes con insuficiencia hepática, se deberá realizar un ajuste de la posología, ya que el dimenhidrinato se metaboliza fundamentalmente en el hígado, por lo que se produce un aumento de la concentración plasmática.
- En pacientes con insuficiencia renal, puede producirse acumulación del dimenhidrinato, debido a que éste y sus metabolitos se eliminan por la orina.
- En pacientes con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, el dimenhidrinato debe administrarse con precaución.
- Niños menores de 2 años: solamente deberían recibir dimenhidrinato oral bajo indicación médica cuando los posibles riesgos superen los beneficios. Los neonatos y lactantes pueden ser más susceptibles de presentar efectos adversos anticolinérgicos e hiperexcitabilidad.
- En algunos pacientes se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del Sistema Nervioso Central.
- En situaciones de temperaturas extremas, se podría agravar el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda evitar la exposición a temperaturas muy altas y seguir unas medidas higiénico- dietéticas adecuadas, como una adecuada aireación e hidratación.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento.
- Puede producir fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

En general los efectos adversos del dimenhidrinato se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, siendo éstos de carácter leve y transitorio. Existe gran variabilidad interindividual con respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas, afectando sobre todo a niños pequeños y ancianos.

Durante el periodo de utilización del dimenhidrinato se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos cardíacos: en ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardíacas como extrasístole o bloqueo cardíaco. Estos efectos se podrían deber a la actividad anticolinérgica.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Raramente se ha descrito anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia o pancitopenia.
- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, sedación. También se ha descrito cefalea, vértigo y mareo. Excepcionalmente se han observado casos de excitabilidad paradójica, sobre todo en niños pequeños. Esta hiperexcitabilidad cursa con insomnio, nerviosismo, confusión, temblor, irritabilidad, euforia, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.
- Trastornos oculares: Debido a la actividad anticolinérgica podría producirse glaucoma y trastornos de la visión como midriasis, visión borrosa o diplopía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor epigástrico, anorexia y sequedad de boca. Estos síntomas pueden disminuirse al administrar el antihistamínico con las comidas.
- Trastornos renales y urinarios: Puede aparecer retención urinaria e impotencia sexual por el bloqueo colinérgico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica de antihistamínicos, que puede llegar a producir incluso una anafilaxia. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad tras la exposición intensa a la luz solar, con dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas y eritema.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: puede producir ataques agudos de porfiria.
- Trastornos vasculares: en ocasiones se han descrito hipotensión o hipertensión arterial.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Interacciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- La administración concomitante de dimenhidrinato con antibióticos del grupo de los aminoglucósidos u otros fármacos ototóxicos puede enmascarar los síntomas iniciales de ototoxicidad, como tinnitus, mareos o vértigos. En estos pacientes debe monitorizarse la función auditiva.
- Debido a que el dimenhidrinato tiene efectos anticolinérgicos, potencia los efectos de otros fármacos con actividad anticolinérgica, tales como antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, antiparkinsonianos, etc. Debe advertirse a los pacientes que vigilen la aparición de síntomas gastrointestinales, ya que puede producirse íleo paralítico.
- El dimenhidrinato puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como alcohol, barbitúricos, anestésicos, benzodiacepinas, analgésicos opiáceos, y potenciar los efectos sedantes.
- Puede potenciar el efecto fotosensibilizador de otros medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico.

- Puede interferir con los resultados de las pruebas cutáneas en las que se usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de comenzar la prueba.

Poblaciones especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios realizados en ratas y conejos usando dosis 20-25 veces superiores a las humanas no han evidenciado daño para el feto.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. Sin embargo, el dimenhidrinato se ha utilizado en caso de hiperémesis gravídica sin haberse apreciado efectos adversos significativos. No obstante, existen informes sobre una posible asociación entre la administración durante las dos últimas semanas de embarazo y la aparición de fibroplasia retro lenticular en niños prematuros.

Aunque parece remota la posibilidad de dañar al feto, sólo se debe emplear este medicamento cuando los beneficios superen los posibles riesgos.

Lactancia

El dimenhidrinato se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido a la especial susceptibilidad del lactante (excitación o irritabilidad) se recomienda su uso con precaución y bajo estricto control médico. Debido a las propiedades anticolinérgicas del dimenhidrinato puede producirse una inhibición de la lactación.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: Vía oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Contiene copa dosificadora

- Menores de 2 años: no recomendado por falta de datos y seguridad.
- Niños de 2 a 6 años: 5 -10 mL (12,5 a 25 mg), 30-60 min antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 30 mL (75 mg) cada 24 horas.
- Entre 7 a 12 años: 10 – 20 mL (25 a 50 mg) 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 60 mL (150 mg) cada 24 horas.

Por vía oral se recomienda ingerirlo asociado a algún alimento. En insuficiencia hepática o renal ajustar la dosis según prescripción médica.

Forma de administración

Vía oral.

recomienda realizar la primera toma al menos media hora antes de iniciar el viaje (preferiblemente 1 ó 2 horas antes), dejando pasar como mínimo 6 horas entre una toma y la siguiente.

Se recomienda tomar este medicamento con alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Si los síntomas empeoran, o si persisten después de 7 días, se evaluará la situación clínica.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006012 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.5.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de (2020), numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar con las siguientes modificaciones:

Retirar del ítem de precauciones y advertencias lo relacionado con “Niños menores de 2 años: solamente deberían recibir dimenhidrinato oral bajo indicación médica cuando los posibles riesgos superen los beneficios. Los neonatos y lactantes pueden ser más susceptibles de presentar efectos adversos anticolinérgicos e hiperexcitabilidad”, Por cuanto va en contravía de lo expresado en posología para este grupo etario.

Ajustar la indicación así:

Dimenhidrinato (Pasedol®) niños, a partir de los 2 años de edad, está indicado para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento”, acorde con lo expresado en la posología.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL de solución oral contiene 0.25 g de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicación:

Dimenhidrinato (Pasedol®) niños, a partir de los 2 años de edad, está indicado para la prevención y alivio de mareo, náuseas y vómito asociado al movimiento”, acorde con lo expresado en la posología.

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al dimenhidrinato, difenhidramina o a alguno de los excipientes de este medicamento.**
- **Porfiria: el dimenhidrinato se ha asociado a ataques agudos de porfiria y es considerado no seguro en estos pacientes.**
- **Crisis asmáticas: el paciente podría empeorar si se utiliza en las crisis agudas de asma.**

Precauciones y Advertencias

- **Puede producirse sensibilidad cruzada con otros antihistamínicos.**
- **Debe emplearse con precaución en aquellas situaciones que pueden agravarse por sus propiedades anticolinérgicas:**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- ✓ Asma bronquial, EPOC, enfisema y bronquitis crónica (se puede producir espesamiento de las secreciones y alterar la expectoración).
- ✓ Hipertrofia prostática, retención urinaria, enfermedades obstructivas del tracto urinario (se puede agravar la sintomatología).
- ✓ Enfermedades obstructivas gastrointestinales.
- ✓ Hipertensión arterial.
- ✓ Glaucoma de ángulo cerrado.
- ✓ Hipertiroidismo.
- ✓ Epilepsia.

- Los pacientes de edad avanzada son más sensibles a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos del dimenhidrinato (sequedad de boca, retención urinaria, glaucoma, náuseas, sedación, confusión e hipotensión).

- El dimenhidrinato por su acción antiemética, puede dificultar el diagnóstico de enfermedades como apendicitis, enmascarar los síntomas inducidos por los medicamentos ototóxicos, y enmascarar los signos de toxicidad producidos por sobredosis de otros medicamentos.

- En pacientes con insuficiencia hepática, se deberá realizar un ajuste de la posología, ya que el dimenhidrinato se metaboliza fundamentalmente en el hígado, por lo que se produce un aumento de la concentración plasmática.

- En pacientes con insuficiencia renal, puede producirse acumulación del dimenhidrinato, debido a que éste y sus metabolitos se eliminan por la orina.

- En pacientes con historia previa de arritmias cardíacas, úlcera péptica o gastritis, el dimenhidrinato debe administrarse con precaución.

- En algunos pacientes se puede producir sedación o somnolencia. La sedación puede ser potenciada por otros depresores del Sistema Nervioso Central.

- En situaciones de temperaturas extremas, se podría agravar el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por sus efectos anticolinérgicos. Se recomienda evitar la exposición a temperaturas muy altas y seguir unas medidas higiénico- dietéticas adecuadas, como una adecuada aireación e hidratación.

- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento con este medicamento.

- Puede producir fenómenos de fotosensibilidad, por lo que se recomienda no tomar el sol durante el tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

En general los efectos adversos del dimenhidrinato se deben a los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos, siendo éstos de carácter leve y transitorio. Existe gran variabilidad interindividual con respecto a la frecuencia e intensidad de los síntomas, afectando sobre todo a niños pequeños y ancianos.

Durante el periodo de utilización del dimenhidrinato se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Trastornos cardíacos:** en ocasiones puntuales, y normalmente en caso de sobredosis, se pueden producir taquicardia, palpitaciones y otras arritmias cardíacas como extrasístole o bloqueo cardíaco. Estos efectos se podrían deber a la actividad anticolinérgica.
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Raramente se ha descrito anemia hemolítica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia o pancitopenia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** somnolencia, sedación. También se ha descrito cefalea, vértigo y mareo. Excepcionalmente se han observado casos de excitabilidad paradójica, sobre todo en niños pequeños. Esta hiperexcitabilidad cursa con insomnio, nerviosismo, confusión, temblor, irritabilidad, euforia, delirio, palpitaciones e incluso convulsiones.
- **Trastornos oculares:** Debido a la actividad anticolinérgica podría producirse glaucoma y trastornos de la visión como midriasis, visión borrosa o diplopía.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** en ocasiones se puede producir un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales, que pueden dificultar la respiración.
- **Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dolor epigástrico, anorexia y sequedad de boca. Estos síntomas pueden disminuirse al administrar el antihistamínico con las comidas.
- **Trastornos renales y urinarios:** Puede aparecer retención urinaria e impotencia sexual por el bloqueo colinérgico.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica de antihistamínicos, que puede llegar a producir incluso una anafilaxia. También pueden aparecer reacciones de fotosensibilidad tras la exposición intensa a la luz solar, con dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas y eritema.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** puede producir ataques agudos de porfiria.
- **Trastornos vasculares:** en ocasiones se han descrito hipotensión o hipertensión arterial.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

Interacciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- La administración concomitante de dimenhidrinato con antibióticos del grupo de los aminoglucósidos u otros fármacos ototóxicos puede enmascarar los síntomas iniciales de ototoxicidad, como tinnitus, mareos o vértigos. En estos pacientes debe monitorizarse la función auditiva.
- Debido a que el dimenhidrinato tiene efectos anticolinérgicos, potencia los efectos de otros fármacos con actividad anticolinérgica, tales como antidepresivos tricíclicos, IMAO, neurolépticos, antiparkinsonianos, etc. Debe advertirse a los pacientes que vigilen la aparición de síntomas gastrointestinales, ya que puede producirse íleo paralítico.
- El dimenhidrinato puede incrementar los efectos de otros depresores del SNC, tales como alcohol, barbitúricos, anestésicos, benzodiacepinas, analgésicos opiáceos, y potenciar los efectos sedantes.
- Puede potenciar el efecto fotosensibilizador de otros medicamentos.

Interferencias con pruebas de diagnóstico.

- Puede interferir con los resultados de las pruebas cutáneas en las que se usan alérgenos. Se recomienda suspender el tratamiento 72 horas antes de comenzar la prueba.

Poblaciones especiales

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios realizados en ratas y conejos usando dosis 20-25 veces superiores a las humanas no han evidenciado daño para el feto.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos. Sin embargo, el dimenhidrinato se ha utilizado en caso de hiperémesis gravídica sin haberse apreciado efectos adversos significativos. No obstante, existen informes sobre una posible asociación entre la administración durante las dos últimas semanas de embarazo y la aparición de fibroplasia retro lenticular en niños prematuros.

Aunque parece remota la posibilidad de dañar al feto, sólo se debe emplear este medicamento cuando los beneficios superen los posibles riesgos.

Lactancia

El dimenhidrinato se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. Debido a la especial susceptibilidad del lactante (excitación o irritabilidad) se recomienda su uso con precaución y bajo estricto control médico. Debido a las propiedades anticolinérgicas del dimenhidrinato puede producirse una inhibición de la lactación.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento durante la lactancia.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

Posología

Contiene copa dosificadora

- **Menores de 2 años: no recomendado por falta de datos y seguridad.**
- **Niños de 2 a 6 años: 5 -10 mL (12,5 a 25 mg), 30-60 min antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 30 mL (75 mg) cada 24 horas.**
- **Entre 7 a 12 años: 10 – 20 mL (25 a 50 mg) 30 – 60 minutos antes del viaje; si es necesario, continuar con igual dosis cada 6 – 8 horas. Dosis máxima de 60 mL (150 mg) cada 24 horas.**

Por vía oral se recomienda ingerirlo asociado a algún alimento. En insuficiencia hepática o renal ajustar la dosis según prescripción médica.

Forma de administración

Vía oral.

recomienda realizar la primera toma al menos media hora antes de iniciar el viaje (preferiblemente 1 ó 2 horas antes), dejando pasar como mínimo 6 horas entre una toma y la siguiente.

Se recomienda tomar este medicamento con alimentos, agua o leche para minimizar la irritación gástrica. Si los síntomas empeoran, o si persisten después de 7 días, se evaluará la situación clínica.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

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

3.1.5.3 NEVIOT CBG 100 MG

Expediente : 20198801

Radicado : 20211043552 / 20211127459 / 20211180534 / 20211065844

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 07/09/2021
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

- Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 50 mg
- Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 100 mg
- Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad, que puedan deglutir cápsulas, que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.
Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias

Lesión hepatocelular

NEVIOT causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN.

Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





las transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con canabidiol, sin reducción de la dosis.

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron NEVIOT 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron NEVIOT 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el ULN fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NEVIOT.

Antes de comenzar el tratamiento con NEVIOT, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con NEVIOT, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de NEVIOT y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

NEVIOT puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en NEVIOT para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) 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 suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida 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 sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

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

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Cuando se administró por vía oral cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños). en la descendencia adulta) y la fertilidad se observaron en la descendencia en la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo pre y postnatal en ratas se asoció con plasma materno, el cannabidiol expone aproximadamente 9 veces más que en seres humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los Días Postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos neuroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / kg / día.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CDB no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte en el etiquetado:

- Lesión hepatocelular
- Somnolencia y sedación.
- Comportamiento e ideación suicida.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Retirada de fármacos antiepilépticos.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CDB, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con CDB, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de Fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2,7% para los pacientes que tomaron CDB 10 mg / kg / día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CDB 20 mg / kg / día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas. La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CDB 10 mg / kg / día, 5,9% en pacientes que tomaban CDB 20 mg / kg / día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg / kg / día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10 mg / kg / día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; Diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que se informaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con CBD, y a una tasa mayor que las de placebo en los ensayos controlados con placebo en LGS y DS.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con CANNABIDIOL en ensayos controlados

REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL		Placebo N=227%
	10 mg/kg/	20 mg/kg/d	
Desórdenes Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	1	3
Desórdenes Gastrointestinales			
Disminución del apetito	1	2	5
Diarrea	9	2	9
Pérdida de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, disconfort	3	3	1
Desórdenes del Sistema Nervioso			
Somnolencia	2	2	8
Sedación	3	6	1

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	1	1	4
Insomnio, desórdenes del sueño, mala calidad el sueño	1	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresividad, mal humor	3	5	<
Salivación, hipersecreción salival	1	4	<
Trastorno de la marcha	3	2	<
Infecciones			
Infección sistémica	4	4	3
Infección viral	7	1	6
Neumonía	8	5	1
Infección micótica	1	3	0
Otras infecciones	2	2	2
Otros			
Rash	7	1	3
Hipoxia, Falla respiratoria	3	3	1

Las reacciones adversas fueron similares en LGS y DS en pacientes pediátricos y adultos.

Pérdida de peso

CBD puede causar pérdida de peso. En los ensayos controlados de pacientes con LGS o DS, en función de los pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con CDB tuvo una disminución en el peso de $\geq 5\%$ de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso parece estar relacionada con la dosis, con un 18% de pacientes con CDB 20 mg / kg / día que experimentaron una disminución de peso $\geq 5\%$, en comparación con el 9% en pacientes en CBD 10 mg / kg / día. En algunos casos, la disminución del peso se informó como un evento adverso (ver Tabla 2).

Anormalidades hematológicas

El CBD puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En ensayos controlados de pacientes con SLG o SD, la disminución media en la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -0.42 g / dL en pacientes tratados con CDB y -0.03 g / dL en pacientes que recibieron placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio promedio de -1.5% en pacientes tratados con CDB y de -0.4% en pacientes que recibieron placebo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No hubo efecto en los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes tratados con CBD desarrollaron una nueva anemia definida por laboratorio durante el curso del estudio (definida como una concentración normal de hemoglobina al inicio del estudio, con un valor informado menor que el límite inferior normal en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes tratados con placebo.

Incrementos en la creatinina

El CBD puede causar elevaciones en la creatinina sérica. El mecanismo no ha sido determinado. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con LGS y DS, se observó un aumento en la creatinina sérica de aproximadamente el 10% en las 2 semanas posteriores al inicio de la CDB. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en SLG y SD.

Interacciones

Efecto de otras drogas en el CBD

Los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

CBD se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de CBD cuando se administra conjuntamente con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de la CDB. Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de CANNABIDIOL sobre otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos in vitro predicen las interacciones farmacológicas con los sustratos del CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), los sustratos del CYP2B6 (p. Ej., Bupropion, efavirenz), la uridina 5 'difosfo glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). (p. ej., gemfibrozil, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administra conjuntamente con CBD. También se predice que la administración conjunta de CBD causa interacciones clínicamente significativas con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad de la enzima, considere una reducción en la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente adecuado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administran concomitantemente con CBD. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad enzimática, considere ajustar la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

Sustratos sensibles CYP2C19

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los datos in vivo muestran que la administración conjunta de CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (por ejemplo, diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos.

Considere una reducción en la dosis de los sustratos sensibles del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se administre conjuntamente con CBD.

Clobazam

La administración conjunta de CBD produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmethyloclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam. Considere una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas con clobazam cuando se administran conjuntamente con CBD.

Uso concomitante de CANNABIDIOL y Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de la CBD y / o el valproato concomitante. No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y CBD.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de CBD con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento.

Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis diaria mg/kg/d						
	5 mg/kg/d		10 mg/kg/d		20 mg/kg/d	
Peso kg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 50 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 100 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 200 mg
10 - 20	50 - 100 mg (0.5 - 1 ml)		100 - 200 mg (1 - 2 ml)		200 - 400 mg (2 - 4 ml)	
20- 30	100 - 150 mg (1 - 1.5 ml)	100 - 150 mg (2 -3 cap)	200 - 300 mg (2 - 3 ml)	200 - 300 mg (2 - 3 cap)	400 - 600 mg (4 - 6 ml)	400 - 600 mg (2 - 3 cap)
30- 40	150 - 200 mg (1.5 - 2 ml)	150 - 200 mg (3 - 4 cap)	300 - 400 mg (3 - 4 ml)	300 - 400 mg (3 - 4 cap)	600 - 800 mg (6 - 8 ml)	600 - 800 mg (3 - 4 cap)
40 - 50	200 - 250 mg (2 - 2.5 ml)	200 - 250 mg (4 - 5 cap)	400 - 500 mg (4 - 5 ml)	400 - 500 mg (4 - 5 cap)	800 mg- 1000 mg (8 - 10 ml)	800mg-1000mg (4 - 5 cap)
50 - 60	250 - 300 mg (2.5 - 3 ml)	250 - 300 mg (5 - 6 cap)	500 -600 mg (5 - 6 ml)	500 -600 mg (5 - 6 cap)	1000 - 1200 mg (10 - 12 ml)	1000- 1200 mg (5 - 6 cap)
60 - 70	300 - 350 mg (3 - 3.5 ml)	300 - 350 mg (6 - 7 cap)	600 - 700 mg (6 - 7 ml)	600 - 700 mg (6 - 7 cap)	1200 - 1400 mg (12- 14 ml)	1200-1400mg (6- 7 cap)
70 - 80	350 - 400 mg (3.5 - 4 ml)	350 - 400 mg (7 - 8 cap)	700 - 800 mg (7 - 8 ml)	700 - 800 mg (7 - 8 cap)	1400 - 1600 mg (14 - 16 ml)	1400-1600mg (7 - 8 cap)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar apartir de 12 años de edad, teniendo en cuenta la dosificación del producto en menores de ese grupo etario, la cual dificulta la dosificación en mg por kilo de peso y adicionalmente en niños más pequeños la dificultad para la deglución de preparado farmaceutico solido. Para este grupo etario existe la alternativa de la solución la cual facilita su dosificación. De acuerdo con lo anterior se acepta la nueva forma farmacéutica así:

Composición:

- Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 50 mg
- Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 100 mg

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



-Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad, que puedan deglutir cápsulas, que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.

Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias

Lesión hepatocelular

NEVIOT causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN.

Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de las transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin reducción de la dosis.

**Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa
Valproato concomitante y Clobazam**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron NEVIOT 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron NEVIOT 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el ULN fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NEVIOT.

Antes de comenzar el tratamiento con NEVIOT, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con NEVIOT, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de NEVIOT y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

NEVIOT puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en NEVIOT para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) 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 suicidio Pensamiento o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida 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 sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con AED y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes placebo con eventos por	Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en	Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una



reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embrionofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embrionofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la toxicidad embrionofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embrionofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando se administró por vía oral cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños). en la descendencia adulta) y la fertilidad se observaron en la descendencia en la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo pre y postnatal en ratas se asoció con plasma materno, el cannabidiol expone aproximadamente 9 veces más que en seres humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los Días Postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos neuroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / kg / día.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte en el etiquetado:

- **Lesión hepatocelular**
- **Somnolencia y sedación.**
- **Comportamiento e ideación suicida.**
- **Reacciones de hipersensibilidad.**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Retirada de fármacos antiepilépticos.**

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CDB, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con CDB, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de Fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2,7% para los pacientes que tomaron CDB 10 mg / kg / día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CDB 20 mg / kg / día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas.

La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CDB 10 mg / kg / día, 5,9% en pacientes que tomaban CDB 20 mg / kg / día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg / kg / día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10 mg / kg / día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito; Diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que se informaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con CBD, y a una tasa mayor que las de placebo en los ensayos controlados con placebo en LGS y DS.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con CANNABIDIOL en ensayos controlados



REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL		Placebo N=227%
	10 mg/kg/	20 mg/kg/d	
Desórdenes Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	1	3
Desórdenes Gastrointestinales			
Disminución del apetito	1	2	5
Diarrea	9	2	9
Pérdida de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, discomfort	3	3	1
Desórdenes del Sistema Nervioso			
Somnolencia	2	2	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	1	1	4
Insomnio, desórdenes del sueño, mala calidad el sueño	1	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresividad, mal humor	3	5	<
Salivación, hipersecreción salival	1	4	<
Trastorno de la marcha	3	2	<
Infecciones			
Infección sistémica	4	4	3
Infección viral	7	1	6
Neumonía	8	5	1
Infección micótica	1	3	0
Otras infecciones	2	2	2
Otros			
Rash	7	1	3
Hipoxia, Falla respiratoria	3	3	1

Las reacciones adversas fueron similares en LGS y DS en pacientes pediátricos y adultos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pérdida de peso

CBD puede causar pérdida de peso. En los ensayos controlados de pacientes con LGS o DS, en función de los pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con CBD tuvo una disminución en el peso de $\geq 5\%$ de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso parece estar relacionada con la dosis, con un 18% de pacientes con CBD 20 mg / kg / día que experimentaron una disminución de peso $\geq 5\%$, en comparación con el 9% en pacientes en CBD 10 mg / kg / día. En algunos casos, la disminución del peso se informó como un evento adverso (ver Tabla 2).

Anormalidades hematológicas

El CBD puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En ensayos controlados de pacientes con SLG o SD, la disminución media en la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -0.42 g / dL en pacientes tratados con CBD y -0.03 g / dL en pacientes que recibieron placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio promedio de -1.5% en pacientes tratados con CBD y de -0.4% en pacientes que recibieron placebo.

No hubo efecto en los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes tratados con CBD desarrollaron una nueva anemia definida por laboratorio durante el curso del estudio (definida como una concentración normal de hemoglobina al inicio del estudio, con un valor informado menor que el límite inferior normal en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes tratados con placebo.

Incrementos en la creatinina

El CBD puede causar elevaciones en la creatinina sérica. El mecanismo no ha sido determinado. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con LGS y DS, se observó un aumento en la creatinina sérica de aproximadamente el 10% en las 2 semanas posteriores al inicio de la CBD. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en SLG y SD.

Interacciones

Efecto de otras drogas en el CBD

Los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

CBD se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de CBD cuando se administra conjuntamente con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19



La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de la CDB.

Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de CANNABIDIOL sobre otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos in vitro predicen las interacciones farmacológicas con los sustratos del CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), los sustratos del CYP2B6 (p. Ej., Bupropion, efavirenz), la uridina 5 'difosfo glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). (p. ej., gemfibrozil, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administra conjuntamente con CBD. También se predice que la administración conjunta de CBD causa interacciones clínicamente significativas con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad de la enzima, considere una reducción en la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente adecuado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administran concomitantemente con CBD. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad enzimática, considere ajustar la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

Sustratos sensibles CYP2C19

Los datos in vivo muestran que la administración conjunta de CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (por ejemplo, diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos.

Considere una reducción en la dosis de los sustratos sensibles del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se administre conjuntamente con CBD.

Clobazam

La administración conjunta de CBD produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmethyloclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam. Considere una reducción en la dosis de clobazam si se experimentan reacciones adversas con clobazam cuando se administran conjuntamente con CBD.

Uso concomitante de CANNABIDIOL y Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de la CBD y / o el valproato concomitante. No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y CBD.

Depresores del SNC y alcohol

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso concomitante de CBD con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Dosis diaria mg/kg/d						
	5 mg/kg/d		10 mg/kg/d		20 mg/kg/d	
Peso kg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 50 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 100 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 200 mg
10 - 20	50 - 100 mg (0.5 - 1 ml)		100 - 200 mg (1 - 2 ml)		200 - 400 mg (2 - 4 ml)	
20- 30	100 - 150 mg (1 - 1.5 ml)	100 - 150 mg (2 -3 cap)	200 - 300 mg (2 - 3 ml)	200 - 300 mg (2 - 3 cap)	400 - 600 mg (4 - 6 ml)	400 - 600 mg (2 - 3 cap)
30- 40	150 - 200 mg (1.5 - 2 ml)	150 - 200 mg (3 - 4 cap)	300 - 400 mg (3 - 4 ml)	300 - 400 mg (3 - 4 cap)	600 - 800 mg (6 - 8 ml)	600 - 800 mg (3 - 4 cap)
40 - 50	200 - 250 mg (2 - 2.5 ml)	200 - 250 mg (4 - 5 cap)	400 - 500 mg (4 - 5 ml)	400 - 500 mg (4 - 5 cap)	800 mg- 1000 mg (8 - 10 ml)	800mg-1000mg (4 - 5 cap)
50 - 60	250 - 300 mg (2.5 - 3 ml)	250 - 300 mg (5 - 6 cap)	500 -600 mg (5 - 6 ml)	500 -600 mg (5 - 6 cap)	1000 - 1200 mg (10 - 12 ml)	1000- 1200 mg (5 - 6 cap)
60 - 70	300 - 350 mg (3 - 3.5 ml)	300 - 350 mg (6 - 7 cap)	600 - 700 mg (6 - 7 ml)	600 - 700 mg (6 - 7 cap)	1200 - 1400 mg (12- 14 ml)	1200-1400mg (6- 7 cap)
70 - 80	350 - 400 mg (3.5 - 4 ml)	350 - 400 mg (7 - 8 cap)	700 - 800 mg (7 - 8 ml)	700 - 800 mg (7 - 8 cap)	1400 - 1600 mg (14 - 16 ml)	1400-1600mg (7 - 8 cap)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

3.1.5.4 VIVIFLOR TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20169379
Radicado : 20191176590 / 20201103223 / 20201211414 / 20211180067
Fecha : 06/09/2021
Interesado : GEDEON RICHTER COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada tableta vaginal contiene 100 millones (ufc) de *Lactobacillus acidophilus* (L. *acidophilus*) viables + 0.03 mg de Estríol

Forma farmacéutica: Tableta vaginal

Indicaciones:

1) Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Presencia de cáncer, sospecha de cáncer o antecedentes de cáncer de mama.
- Conocimiento o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (especialmente carcinoma endometrial).
- Conocimiento o sospecha de endometriosis.
- Hiperplasia endometrial sin tratamiento.
- Sangrado inexplicable en el área genital.
- Vaginitis con inflamación grave e infiltrados purulentos.
- Tromboembolia venosa idiopática previa o presente (especialmente trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trombofilia conocida (por ejemplo, deficiencia de la proteína C, proteína S o de antitrombina)
- Embolia arterial activa o reciente (especialmente angina de pecho, infarto de miocardio)
- Hepatopatía aguda o antecedentes de hepatopatía, siempre y cuando los valores de las enzimas hepáticas relevantes no hayan regresado a la normalidad
- Porfiria

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- No se debe usar Viviflor en niñas antes de la pubertad.

Precauciones y advertencias

Viviflor contiene solo una pequeña cantidad de estriol y solamente se absorbe una pequeña cantidad del mismo.

Solamente existen riesgos mínimos durante el uso a corto plazo del producto (durante un periodo de 6 a 12 días) en presencia de insuficiencia grave de la función hepática, renal y cardíaca, epilepsia o migraña (o antecedentes de estas enfermedades), hipertensión, diabetes mellitus, porfiria e hiperlipidemia. Esto también aplica en el caso de las pacientes con prurito intenso, herpes gestacional o exacerbación de otosclerosis durante el embarazo temprano, y en aquellas mujeres con antecedentes de tromboflebitis o de eventos de tromboembolia.

Sin embargo, en caso de que alguna de estas enfermedades empeore, se debe discontinuar el tratamiento con Viviflor. Esto también aplica en caso de que ocurra sangrado vaginal anormal durante el uso.

Las siguientes advertencias adicionales aplican durante el tratamiento a largo plazo con Viviflor.

Solo se debe iniciar el tratamiento con estrógenos con el objetivo de tratar los síntomas de la posmenopausia que generan un impacto negativo en la calidad de vida. Al igual que con otros medicamentos con base en estrógenos, es necesario hacer una evaluación estricta de los riesgos y los beneficios, por lo menos una vez al año. El tratamiento solamente se debe continuar si los beneficios son mayores a los riesgos.

Exámenes médicos/de seguimiento

Antes de iniciar/reanudar el tratamiento, es necesario registrar la historia clínica y personal completa de la paciente. Además, la paciente debe someterse regularmente a exámenes físicos y ginecológicos exhaustivos durante el tratamiento con Viviflor. La frecuencia y la naturaleza de los exámenes deben basarse en la situación de riesgo específica de cada paciente. Se debe advertir a las pacientes sobre qué tipo de cambios (p. ej., sangrado vaginal inesperado o cambios en las mamas) deben informar al médico.

Los exámenes, incluidos los procedimientos de diagnóstico por imágenes, como la mamografía, deben llevarse a cabo de acuerdo con las prácticas de detección vigentes estándar y con las necesidades clínicas de cada paciente.

Situaciones en las cuales se requiere supervisión médica especial

Las pacientes posmenopáusicas con atrofia vaginal que están en tratamiento de mantenimiento con Viviflor deben estar bajo supervisión estricta si se presenta o se ha

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



presentado anteriormente alguna de las siguientes situaciones/afecciones, o si ha empeorado durante el embarazo o durante el tratamiento previo con Viviflor.

Esto también aplica si alguna de las afecciones o situaciones que se mencionan a continuación se presenta o empeora durante el ciclo actual de tratamiento con Viviflor.

- Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos, p. ej., presencia de cáncer de mama en un familiar de primer grado.
- Antecedentes de hiperplasia endometrial
- Leiomioma (fibromas uterinos) o endometriosis
- Factores de riesgo de trastornos tromboembólicos
- Migraña o cefalea graves
- Lupus eritematoso sistémico
- Hepatopatía (p.ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin compromiso vascular
- Colelitiasis
- Hipertensión
- Epilepsia
- Asma
- Otoesclerosis

Razones para suspender inmediatamente el tratamiento de mantenimiento

El tratamiento se debe suspender en presencia de contraindicaciones y en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Presencia por primera vez de cefaleas similares a la migraña o el aumento en la frecuencia de cefaleas intensas.

Hiperplasia endometrial

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma aumenta con la administración de estrógenos por vía oral en monoterapia, dependiendo de la duración del tratamiento y la dosis de estrógenos. No se ha establecido el incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer uterino en el caso de la administración por vía vaginal de estriol en monoterapia. Si se requiere el tratamiento a largo plazo, se recomienda hacer exámenes regularmente, no obstante, prestando especial atención a los síntomas que sugieran la presencia de hiperplasia o neoplasia endometriales.

Si se presenta sangrado intercurrente durante el tratamiento o este persiste después de finalizar el tratamiento, es necesario investigar las causas. Es necesario realizar una biopsia con el fin de descartar la degeneración neoplásica.

La estimulación sin control con estrógenos puede causar una transformación premaligna de las lesiones endometriales residuales. Por lo tanto, el medicamento se debe utilizar con precaución en mujeres que se han sometido a histerectomía a causa de una endometriosis, y en aquellas que presentan endometriosis residual.

Cáncer de mama, uterino y ovárico

El tratamiento sistémico con estrógenos puede incrementar el riesgo de ciertos tipos de cáncer, especialmente cáncer uterino, ovárico y mamario. Las tabletas vaginales Viviflor se administran por vía tópica, contienen dosis bajas de estriol y la absorción sistémica de estriol después de la administración de Viviflor es mínima y transitoria. En consecuencia, no se espera que aumente el riesgo de cáncer como consecuencia del tratamiento con Viviflor.

Tromboembolia venosa, accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria

El tratamiento de reemplazo hormonal con efectos sistémicos se asocia con el aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), accidente cerebrovascular y cardiopatía coronaria. Las tabletas vaginales Viviflor, que contienen dosis bajas de estriol y se administran por vía tópica, no deberían aumentar el riesgo de TEV, accidente cerebrovascular o cardiopatía coronaria.

Los factores de riesgo generalmente reconocidos de la TEV incluyen antecedentes familiares de TEV, sobrepeso importante (IMC >30 mg/m²) y lupus eritematoso sistémico (LES). No existe un consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el caso de la TEV. Se recomienda el monitoreo estricto de estas pacientes.

Otras enfermedades

Los estrógenos con efectos sistémicos pueden causar retención de líquidos o causar un aumento en el nivel de triglicéridos plasmáticos. Por lo tanto, las pacientes con cardiopatía, insuficiencia renal o hipertrigliceridemia preexistente deben ser monitoreadas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estrictamente durante las primeras semanas de tratamiento. Las tabletas vaginales Viviflor contienen dosis bajas de estriol para el tratamiento por vía tópica, por eso, no se espera que causen efectos sistémicos.

Es necesario monitorear estrictamente a las pacientes con insuficiencia renal grave, ya que esta enfermedad puede causar el aumento del nivel de estriol en la sangre.

Reacciones adversas

Los efectos adversos observados en los ensayos clínicos con Viviflor y durante el periodo de vigilancia posterior a la comercialización se presentan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia, la cual se define como sigue: Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$).

Sistema inmunitario

Raros: Reacciones alérgicas con enrojecimiento y prurito

Sistema reproductor y mamas:

Infrecuente: Prurito vulvovaginal, flujo vulvovaginal, sensación de ardor vulvovaginal (especialmente al inicio del tratamiento)

Infecciones e infestaciones

Infrecuente: Vaginitis

No se espera que se presenten efectos bucales negativos en caso de administración accidental por vía oral.

Interacciones

Lactobacillus acidophilus es sensible a varios medicamentos antiinfecciosos (locales o sistémicos). El tratamiento simultáneo con estos medicamentos puede causar la reducción de la eficacia de Viviflor.

Debido a que el contenido de estriol en Viviflor es muy bajo y a que el modo de administración es tópico, es improbable que se presenten interacciones clínicamente importantes.

No se dispone de estudios sobre las posibles interacciones entre las tabletas vaginales Viviflor y los productos con látex (p. ej., condones, diafragmas, etc.). Como precaución, se deben usar otros métodos anticonceptivos de ser necesario, durante el uso de Viviflor y en los primeros días después de suspender el tratamiento.

Poblaciones Especiales

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes adultas mayores

No es necesario hacer ajustes de dosis de acuerdo con la edad.

Niños y adolescentes

El uso de Viviflor está contraindicado en niñas antes de la menarquia. En el caso de las adolescentes que ya han tenido su primer periodo, si se indica el medicamento, se recomienda la misma dosis de las mujeres adultas.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, es probable que no sea necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado Viviflor en pacientes con insuficiencia hepática. Al igual que con todas las hormonas sexuales, Viviflor también está contraindicado en presencia de insuficiencia hepática grave

Embarazo

Se dispone de pocos datos provenientes de estudios sobre el uso de Viviflor durante el embarazo. No proporcionan evidencia de efectos negativos en el embarazo o de la salud del feto o del recién nacido.

La producción endógena de la placenta misma causa un incremento significativo del nivel de estriol durante el embarazo: alrededor de 1000 veces, en comparación con mujeres que no están embarazadas. Debido a que estriol está presente en dosis muy bajas en Viviflor y su absorción es muy limitada, los efectos adversos en el feto/recién nacido son poco probables después del uso de este medicamento durante el embarazo.

Los datos de farmacovigilancia reunidos a lo largo de muchos años tampoco muestran un aumento en el riesgo.

Los estudios con animales muestran efectos adversos en el feto después de la administración por vía oral de estriol, sin embargo, la extrapolación de estos efectos a seres humanos solo es limitada.

Viviflor se puede usar durante el embarazo después de una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios por parte del médico.

Lactancia

Estriol se secreta en la leche materna. Debido a la baja cantidad de estriol en Viviflor y a su baja tasa de absorción por vía vaginal (consultar las propiedades farmacocinéticas), es posible usar Viviflor durante la lactancia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración: Vaginal

Dosificación y grupo etario

Vaginitis atrófica (atrofia vaginal sintomática) debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia:

Una tableta vaginal diariamente durante 12 días como mínimo.

Posteriormente, se recomienda administrar una dosis de mantenimiento de 1 tableta vaginal de 2 a 3 días por semana.

Para iniciar y continuar el tratamiento de los síntomas de la posmenopausia, se debe usar la menor dosis eficaz durante el periodo de tiempo más corto que se requiera.

Pacientes adultas mayores

No es necesario hacer ajustes de dosis de acuerdo con la edad.

Niños y adolescentes

El uso de Viviflor está contraindicado en niñas antes de la menarquia. En el caso de las adolescentes que ya han tenido su primer periodo, si se indica el medicamento, se recomienda la misma dosis de las mujeres adultas.

Modo de administración

Las tabletas vaginales se deben insertar de manera profunda en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Es mejor insertarlo estando en posición reclinada con las piernas ligeramente dobladas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No.2020036338 de 26 de Octubre de 2020 en el sentido de:

- Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución 2020036338 de 26 de Octubre de 2020, y en su lugar aprobar la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración con la indicación del producto viviflor tabletas vaginales, conforme con la evidencia científica allegada dentro de este trámite, de la siguiente manera:

Indicación: Vaginitis atrófica y atrofia vaginal sintomática debida a la deficiencia de estrógenos durante la menopausia y la posmenopausia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



SEMNNIMB, numeral 3.1.5.2., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala en el sentido de que no allega evidencia del beneficio adicional proporcionado por los lactobacilos en el preparado; existe amplia evidencia que preparados con concentraciones bajas de estradiol son suficientes para manejar la sintomatología de la vaginitis atrófica.

3.1.5.5 DOLOFEN EXTRAFUERTE

Expediente : 20213007
Radicado : 20211205921
Fecha : 08/10/2021
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel contiene 400 mg de Ibuprofeno y 2 tabletas recubiertas con acetaminofén 125 mg + cafeína 32.5 mg cada una en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel

Indicaciones:

Analgésico y antipirético

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema Angioneurótico.

Reacciones alérgicas al Ácido Acetilsalicílico o AINEs.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica.

Disfunción hepática severa.

Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

No administrar a mujeres en embarazo, en especial durante el tercer trimestre, en trabajo de parto, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias

Precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico, si observa una reacción alérgica que incluya enrojecimiento de la piel, rash o ampollas; o si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo u otro medicamento, si está embarazada o

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto del miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular, debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 65 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Limite la administración conjunta de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un médico, suspenda la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 7 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de tres días. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar al médico y/o servicio de urgencias en forma inmediata.

Teniendo en cuenta que la Cafeína puede estar asociada con efectos arritmogénicos, es recomendado suspender este medicamento en personas con antecedente de síntomas de arritmias cardíacas, palpitaciones y en los primeros días y semanas posteriores a un infarto de miocardio.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), insuficiencia hepática moderada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. La cafeína puede producir insomnio, inquietud y náuseas debido a irritación gastrointestinal.

El riesgo de sobredosis por cafeína es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica

Reacciones adversas

No hay una frecuencia definida para cada síntoma.

Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Ibuprofeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos, pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares:

Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alerta al desarrollo de cualquiera de estas complicaciones, aún en ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Ibuprofeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas están contraindicado.

- **Hipertensión Arterial:** Los AINEs, incluyendo el Ibuprofeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Ibuprofeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Ibuprofeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertensión arterial.
- **Falla cardíaca:** La insuficiencia cardíaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Ibuprofeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardíaca controlada.

La cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el gasto cardíaco y aceleraciones de la frecuencia cardíaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardíaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares. La cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardíacos. Generalmente las pequeñas dosis de cafeína incrementan levemente la presión arterial, pero en individuos sanos con ingestión crónica de cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardíaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Eventos adversos gastrointestinales:

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Ibuprofeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Ibuprofeno. Sólo uno

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcero-péptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales:

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocasionar necrosis papilar u otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada. La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio.

Reacciones alérgicas:

Al igual que con otros AINEs, con el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocurrir reacciones de anafilaxia, sin conocimiento de exposición previa o sin antecedentes de reacciones alérgicas en el pasado a otros AINEs. El Ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con especial sensibilidad al ácido acetilsalicílico, lo cual ocurre en pacientes con asma que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales y en quienes se presenta un intenso broncoespasmo después de ingerir ácido acetilsalicílico u otro AINEs. Los AINEs incluyendo el Ibuprofeno y el Acetaminofén, pueden causar severas reacciones alérgicas cutáneas como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, las cuales pueden ser fatales.

La Cafeína no se debe administrar en personas que tenga hipersensibilidad a este medicamento.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Otros Efectos:

Recientemente se ha descrito un riesgo mayor de presentar hepatotoxicidad en los pacientes que consumen regularmente alcohol y Acetaminofén. La Cafeína estimula voluntariamente el músculo esquelético, permitiendo un aumento en la fuerza de contracción y disminuyendo la fatiga muscular. Este medicamento también aumenta la secreción ácida gástrica por las células parietales. La Cafeína incrementa el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y disminuye la reabsorción en el túbulo proximal de sodio y agua lo que resulta en una moderada diuresis. Además, estimula la glicogenólisis y la lipólisis, pero incrementa la glucosa y los lípidos en sangre que usualmente son insignificantes en pacientes normales.

Interacciones

Ibuprofeno

Puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glucósidos cardiacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), la ciclosporina, el tacrolimus o los diuréticos; puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, los betabloqueadores y los diuréticos. Puede incrementar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Acetaminofén

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con este medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína

Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto, la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardiacos por la estimulación de agentes betaadrenérgicos. Cuando la Cafeína

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo, pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos y niños mayores de doce años:

Una Cápsula Blanda cada seis a ocho horas, sin exceder la dosis máxima en el día (24 horas) de tres cápsulas.

Condición de venta: venta libre

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

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto como solicita el interesado

Composición:

Cada cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel contiene 400 mg de Ibuprofeno y 2 tabletas recubiertas con acetaminofén 125 mg + cafeína 32.5 mg cada una en el interior de la cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsula blanda gelatina con forma de dosificación unigel

Indicaciones:

Analgésico y antipirético

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.

Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema Angioneurótico.

Reacciones alérgicas al Ácido Acetilsalicílico o AINEs.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido-péptica.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Disfunción hepática severa.

Enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

No administrar a mujeres en embarazo, en especial durante el tercer trimestre, en trabajo de parto, lactancia y niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias

Precauciones:

Suspenda la administración y consulte a su médico, si observa una reacción alérgica que incluya enrojecimiento de la piel, rash o ampollas; o si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de tomar este producto si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo u otro medicamento, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención de un infarto del miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular, debido a que el Ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico.

La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo. Administrar con precaución en mayores de 65 años. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda la dosis recomendada. Limite la administración conjunta de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína. A menos que sea prescrito por un médico, suspenda la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 7 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de tres días. En caso de sobredosificación accidental, discontinuar la administración y consultar al médico y/o servicio de urgencias en forma inmediata.

Teniendo en cuenta que la Cafeína puede estar asociada con efectos arritmogénicos, es recomendado suspender este medicamento en personas con antecedente de síntomas de arritmias cardíacas, palpitaciones y en los primeros días y semanas posteriores a un infarto de miocardio.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min), insuficiencia hepática moderada. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. La cafeína puede producir insomnio, inquietud y náuseas debido a irritación gastrointestinal.

El riesgo de sobredosis por cafeína es mayor en alcohólicos con enfermedad hepática no-cirrótica

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

No hay una frecuencia definida para cada síntoma.

Para el Acetaminofén se reportan angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson. Los eventos adversos más frecuentes reportados con el Ibuprofeno son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%). La cafeína no tiene una frecuencia definida de eventos adversos, pero se reportan insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

Eventos cardiovasculares:

Ensayos clínicos con diferentes AINEs, COX-2 selectivos y no selectivos, de más de tres años de duración, han mostrado un incremento en el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares serios, como el infarto de miocardio o los accidentes cerebrovasculares isquémicos. Tanto los selectivos como los no selectivos tienen un riesgo similar. Los pacientes con antecedentes conocidos de enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla están en mayor riesgo de presentar un evento de estas características con la ingesta de cualquier tipo de AINEs incluso Acetaminofén. Para minimizar este riesgo, es indispensable suministrar la dosis más baja posible evitando su uso crónico, para conseguir los efectos terapéuticos deseados. Los médicos y los pacientes deben estar alerta al desarrollo de cualquiera de estas complicaciones, aún en ausencia de antecedentes previos de las mismas. No hay evidencia consistente de que la administración de ácido acetilsalicílico disminuya el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares agudos asociados a la ingesta de los AINEs. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico, aumenta el riesgo de efectos gastrointestinales severos como ulceración, hemorragia y perforación del tracto gastrointestinal. Dos grandes estudios llevados a cabo con AINEs COX-2 selectivos para el tratamiento del dolor después de una cirugía de derivación coronaria, mostraron un incremento en el número de infartos y accidentes cerebrovasculares por lo que la administración de Ibuprofeno como analgésico en el postoperatorio de este tipo de intervenciones quirúrgicas están contraindicado.

- **Hipertensión Arterial:** Los AINEs, incluyendo el Ibuprofeno, pueden desencadenar el inicio de un cuadro de hipertensión esencial o agravar un cuadro ya existente. Esto incrementa los riesgos de sufrir un episodio de accidente cerebrovascular. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden incrementar su respuesta a este tipo de medicamento cuando concomitantemente toman un AINEs, incluyendo el Ibuprofeno. De acuerdo a esto, en los pacientes hipertensos que están recibiendo diuréticos, el Ibuprofeno debe administrarse con precaución y controlarse la tensión arterial con mayor frecuencia. Se prefiere el uso de Acetaminofén en pacientes con hipertensión arterial.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Falla cardiaca:** La insuficiencia cardiaca congestiva, retención de fluidos y edema se observa en pacientes que toman AINEs incluyendo el Ibuprofeno, no para el Acetaminofén, por lo tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con estos síntomas, incluidos los pacientes con falla cardiaca controlada.

La cafeína puede generar eventos adversos cardiovasculares como taquicardia, aumento en la eyección del ventrículo izquierdo e incremento en el volumen latido. En el miocardio produce un efecto inotrópico positivo y cronotrópico positivo causando un aumento en la fuerza contráctil, en el gasto cardiaco y aceleraciones de la frecuencia cardiaca. En dosis superiores a 250 mg el efecto el incremento en la frecuencia del seno cardiaco puede desencadenar una taquicardia, extrasístoles u otras posibles arritmias ventriculares. La cafeína puede tener efectos arritmogénicos en algunas personas con antecedentes cardiacos. Generalmente las pequeñas dosis de cafeína incrementan levemente la presión arterial, pero en individuos sanos con ingestión crónica de cafeína tiene poco o ningún efecto sobre su presión arterial, su frecuencia cardiaca, la concentración de catecolaminas plasmáticas y/o la actividad de la renina en el plasma.

Eventos adversos gastrointestinales:

Los AINEs, incluyendo al Acetaminofén y el Ibuprofeno, pueden causar serios efectos gastrointestinales que incluyen inflamación, sangrado, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el grueso, los cuales pueden ser fatales. Estos síntomas gastrointestinales son más frecuentes con el uso de AINEs como el Ibuprofeno. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan eventos adversos gastrointestinales graves se vuelve sintomático. Ulceraciones del tracto gastrointestinal superior, hemorragia macroscópica o perforación causada por AINEs ocurre en aproximadamente el 1% de los pacientes tratados por 3 a 6 meses y en aproximadamente el 2 a 4% de los tratados por más de un año, incrementándose el riesgo con la duración total de la terapia. Sin embargo, terapias más cortas no están exentas de riesgo. Los AINEs deben ser prescritos con extrema precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcero-péptica y/o antecedente de sangrado gastrointestinal pues ellos tienen diez veces más probabilidades de desarrollar una hemorragia gastrointestinal comparados con los pacientes que carecen de este antecedente. Otros factores que pueden elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal son el uso concomitante de corticosteroides o anticoagulantes, fumar o ingerir alcohol, así como unas condiciones generales muy deterioradas del paciente. La Cafeína acelera el vaciamiento gástrico y genera en algunas ocasiones intolerancia gastrointestinal; adicionalmente puede causar alteraciones en la glucosa sérica provocando en algunas ocasiones hipoglucemia o hiperglucemia.

Eventos adversos renales:

La administración por largos períodos de tiempo de diferentes AINEs entre los que se encuentra el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocasionar necrosis papilar u

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



otro tipo de daño renal. La toxicidad renal también se ha visto en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales están jugando un papel compensatorio en el mantenimiento del flujo renal. En estos pacientes la administración de AINEs puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas con una disminución de la perfusión renal que puede precipitar un deterioro de su función. Pacientes en alto riesgo de presentar esta alteración son todos aquellos en los cuales está alterada la función renal y/o que presenten hipovolemia, falla cardíaca, disfunción hepática, depleción de sodio, uso de diuréticos e inhibidores de la ECA y edad avanzada. La supresión del tratamiento con AINEs es seguida usualmente por una recuperación al estado pretratamiento.

La Cafeína tiene efectos diuréticos porque genera un aumento del flujo urinario, incremento de la depuración de la creatinina e incremento en la excreción de calcio y sodio.

Reacciones alérgicas:

Al igual que con otros AINEs, con el Ibuprofeno y el Acetaminofén pueden ocurrir reacciones de anafilaxia, sin conocimiento de exposición previa o sin antecedentes de reacciones alérgicas en el pasado a otros AINEs. El Ibuprofeno no se debe administrar a pacientes con especial sensibilidad al ácido acetilsalicílico, lo cual ocurre en pacientes con asma que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales y en quienes se presenta un intenso broncoespasmo después de ingerir ácido acetilsalicílico u otro AINEs. Los AINEs incluyendo el Ibuprofeno y el Acetaminofén, pueden causar severas reacciones alérgicas cutáneas como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, las cuales pueden ser fatales.

La Cafeína no se debe administrar en personas que tenga hipersensibilidad a este medicamento.

Otros Efectos:

Recientemente se ha descrito un riesgo mayor de presentar hepatotoxicidad en los pacientes que consumen regularmente alcohol y Acetaminofén. La Cafeína estimula voluntariamente el músculo esquelético, permitiendo un aumento en la fuerza de contracción y disminuyendo la fatiga muscular. Este medicamento también aumenta la secreción ácida gástrica por las células parietales. La Cafeína incrementa el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y disminuye la reabsorción en el túbulo proximal de sodio y agua lo que resulta en una moderada diuresis. Además, estimula la glicogenólisis y la lipólisis, pero incrementa la glucosa y los lípidos en sangre que usualmente son insignificantes en pacientes normales.

Interacciones

Ibuprofeno

Puede reducir el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Incrementa las concentraciones plasmáticas de litio, metotrexate y glucósidos cardíacos. El riesgo de nefrotoxicidad se puede incrementar con los inhibidores de la enzima

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



convertidora de angiotensina (IECA), la ciclosporina, el tacrolimus o los diuréticos; puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECA, los betabloqueadores y los diuréticos. Puede incrementar el efecto de la fenitoína y las sulfonilureas. No debe administrarse con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Acetaminofén

A pesar de tener menores interacciones reportadas con la Warfarina al compararlo con otros AINEs y de presentar menores episodios hemorrágicos de la vía digestiva alta, el Acetaminofén pueden presentar alguna interacción con este medicamento y además se debe tener precaución en pacientes que consuman carbamazepina, isoniazida y fenitoína, por ser inductores de las enzimas microsomales hepáticas. Se acepta que el riesgo de toxicidad aumenta en pacientes que toman otros fármacos potencialmente hepatotóxicos. El uso concomitante con metoclopramida aumenta su absorción y el probenecid disminuye su tasa de depuración con el aumento secundario de su vida media de eliminación. La administración junto con corticoides o alcohol aumentan el riesgo de efectos gastrointestinales secundarios. El uso concomitante con antidiabéticos orales o insulina puede aumentar el efecto hipoglucémico de estos ya que las prostaglandinas están implicadas de manera directa en los mecanismos de regulación del metabolismo de la glucosa y posiblemente también debido al desplazamiento de los antidiabéticos orales de las proteínas séricas.

Cafeína

Es metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450, principalmente por la isoenzima CYP1A2, por lo tanto, la Cafeína puede tener potencial interacción con otras sustancias que se metabolizan en este mismo lugar enzimático o con medicamentos que estimulen o inhiban esta enzima. La Cafeína y otras xantinas quizás aumenten los efectos inotrópicos cardíacos por la estimulación de agentes betaadrenérgicos. Cuando la Cafeína y el disulfirán son administrados concomitantemente en individuos sanos o en pacientes en recuperación de una dependencia alcohólica, se ha encontrado disminuida la depuración de la Cafeína y su vida media aumentada; no se conoce el mecanismo, pero el disulfirán altera el metabolismo hepático de la Cafeína; esto puede generar un aumento en los eventos adversos de la Cafeína por su mayor permanencia en el organismo.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos y niños mayores de doce años:

Una Cápsula Blanda cada seis a ocho horas, sin exceder la dosis máxima en el día (24 horas) de tres cápsulas.

Condición de venta: venta libre

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 TRELEGY ELLIPTA® 200MCG FLUTICASONA / 62.5MCG UMECLIDINIO / 25 MCG VILANTEROL POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20198340
Radicado : 20211038397 / 20211169723
Fecha : 24/08/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A

Composición:

Cada dosis predispensada contiene: 200 µg de furoato de fluticasona, 62.5 µg de umeclidinio (equivalente a 74.2 µg de bromuro de umeclidinio) y 25 µg de vilanterol (equivalente a 40 µg de trifonato de vilanterol). Esto equivale a una dosis administrada de 184 µg de furoato de fluticasona, 55 µg de umeclidinio, 22 µg de vilanterol.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones

TRELEGY ELLIPTA 200/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio del broncoespasmo agudo

Contraindicaciones

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con asma no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción. Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas ej. fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Dosificación y administración, Farmacocinética).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR). Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Eliipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas

Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Eliipta (ver tabla 1) en pacientes con asma. En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$
Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas



Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Trastorno del sistema nervioso	Infección de las vías urinarias	Común
	Infección viral de las vías respiratorias	
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonia	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* Neumonía (véase Advertencias y precauciones)

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Ellipta 100/62.5/25 microgramos y del <1% (4 de 408 pacientes) para Trelegy Ellipta 200 /62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue del 2% en los grupos de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes) y furoato de fluticasona/vilanterol 200/25 microgramos (7 de 406 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue similar en los grupos Trelegy Ellipta y furoato de fluticasona/vilanterol (<1% para todos los grupos). No hubo eventos de neumonía fatal.

Datos posteriores a la comercialización

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Interacciones

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2- adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Elipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas (véase Farmacocinética).

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Elipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas (véase Reacciones adversas, Sobredosis).

Poblaciones Especiales

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No existen datos sobre los efectos de Trelegy Ellipta sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina (véase Datos de seguridad preclínicos).

Embarazo

Existen datos insuficientes derivados del uso de Trelegy Ellipta en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva después de la administración de agonistas beta2 o corticosteroides (véase Datos de seguridad preclínicos).

Trelegy Ellipta debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio esperado para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, otros corticosteroides, antagonistas muscarínicos y agonistas beta2 se detectan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para los recién nacidos y niños lactantes.

Se debe tomar una decisión respecto a suspender la lactancia o suspender la terapia con Trelegy Ellipta considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Vía de administración: Inhalación oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.

Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Elipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Elipta es:

Una inhalación de Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día o una inhalación de Trelegy Elipta de 200/62.5/25 microgramos una vez al día.

Trelegy Elipta de 200/62.5/25 microgramos debe considerarse para pacientes que requieren una dosis más alta de corticosteroides inhalados en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Si los pacientes son controlados de manera inadecuada con Trelegy Elipta de 100/62.5/25 microgramos, considerar incrementar la dosis a 200/62.5/25 microgramos, lo que puede proporcionar una mejoría adicional en el control del asma.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Elipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años (véase Farmacocinética).

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal (véase Farmacocinética).

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa se recomienda la dosis máxima de 100/62.5/25 microgramos (véase Advertencias y precauciones, Farmacocinética).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010120 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 SEM numeral 3.1.6.3. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Información para Prescribir Versión GDS09/IP110 del 04 de marzo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211169723
- Plan de Gestión de Riesgo Versión 3.0 allegado mediante radicado No. 20211038397
- PBRER allegado mediante radicado No. 20211038397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de (2021), numeral 3.1.6.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora remite la evaluación a las Sala especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones por tratarse de una nueva indicación.

3.1.6.2 ESBRIET TABLETAS RECUBIERTAS 267MG

Expediente : 20210999
Radicado : 20211185180
Fecha : 13/09/2021
Interesado : PRODUCTOS ROCHE S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene Pirfenidona 267mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Historia de angioedema con pirfenidona (v. 2.4. Precauciones especiales de uso)
- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min.) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Función hepática:

Frecuentemente se han notificado casos de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) en forma de elevaciones pasajeras y asintomáticas de las aminotransferasas en pacientes tratados con Esbriet. Estas elevaciones se asociaron con poca frecuencia a aumentos concomitantes de la bilirrubina; en el marco de uso desde la comercialización, se han notificado consecuencias clínicas graves, incluidos casos aislados con desenlace mortal.

Se deben llevar a cabo pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Además, se deben realizar sin demora pruebas de la función hepática en los pacientes que refieran síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En caso de una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas o de signos y síntomas clínicos de lesión hepática, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema (erupción cutánea) por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en casos leves o graves de reacción o exantema por fotosensibilidad.

Angioedema

Se han recibido reportes de angioedema (algunos serios), tales como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede ser asociados con dificultad para respirar o sibilancias en relación con el uso de Esbriet en el entorno de post- comercialización. Por lo tanto, en los pacientes que desarrollan signos o síntomas de angioedema tras la administración de Esbriet se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Pacientes con angioedema debe

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manejarse de acuerdo con el estándar de atención. Esbriet no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de angioedema con pirfenidona.

Mareos

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de tres estudios clínicos de fase III (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016). Las reacciones adversas notificadas consistieron en trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea y dispepsia), disminución del apetito, erupción, cefalea, mareo, tos y fatiga, y en su mayoría se observaron en las 24 primeras semanas de tratamiento. Véanse en la tabla 1 todas las reacciones adversas por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), junto con su incidencia y categoría de frecuencia.

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



Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Duración del estudio	52-72 semanas	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	20,7%	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Poscomercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, durante el uso de la pirfenidona desde su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como estas reacciones notificadas proceden de la notificación voluntaria de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia poscomercialización

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Agranulocitosis	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos del sistema inmunitario Angioedema	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos hepatobiliares Elevación de la bilirrubina asociada a un aumento de la ALT y la AST Lesión hepática inducida por fármacos de trascendencia clínica, incluidos casos aislados con desenlace mortal	0,8% ¹ 0,4% ¹	Poco frecuente Poco frecuente

1 Incidencia máxima observada durante los ensayos clínicos fundamentales.

2 La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas únicamente en el contexto de la experiencia poscomercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado basándose en el número total de pacientes expuestos a Esbriet en los ensayos fundamentales.

Interacciones

La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2 (aprox. 48%), y en menor grado (<13%) por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina (v. 2.3 Contraindicaciones). Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo



del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1.602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día. Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Poblaciones Especiales

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos sobre el uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, la pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico.



En la rata, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Fecundidad

En estudios preclínicos no se han observado efectos adversos en la fecundidad/fertilidad.

Lactancia

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han revelado la excreción y la posible acumulación de la pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar que exista un riesgo para los niños alimentados con lactancia natural. A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Esbriet, se tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Esbriet para la madre.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Esbriet en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos. El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos: La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d);

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d);
- Día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a (267-534 mg) 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Función hepática: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y <5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin elevación de la bilirrubina después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se deben descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Se debe considerar la retirada definitiva de otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas de >3 a <5 veces por encima del LSN acompañada de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de una lesión hepática, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≥ 5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado, y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.

Población pediátrica: Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Condición de venta: venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto CDS Versión 10.0 de octubre de 2020
- Información para Prescribir CDS Versión 10.0 de octubre de 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva concentración como solicita el interesado.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene Pirfenidona 267mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

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

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Historia de angioedema con pirfenidona (v. 2.4. Precauciones especiales de uso)
- Uso concomitante de fluvoxamina (v. 2.4.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min.}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Precauciones y Advertencias

Función hepática:

Frecuentemente se han notificado casos de lesión hepática inducida por fármacos (LHIF) en forma de elevaciones pasajeras y asintomáticas de las aminotransferasas en pacientes tratados con Esbriet. Estas elevaciones se asociaron con poca frecuencia a aumentos concomitantes de la bilirrubina; en el marco de uso desde la comercialización, se han notificado consecuencias clínicas graves, incluidos casos aislados con desenlace mortal.

Se deben llevar a cabo pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Además, se deben realizar sin demora pruebas de la función hepática en los pacientes que refieran síntomas que puedan indicar una lesión hepática, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En caso de una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas o de signos y síntomas clínicos de lesión hepática, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (es decir, clase B de Child-Pugh), la exposición a pirfenidona aumentó un 60%. Se recomienda precaución cuando se administre Esbriet a pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática de leve a

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



moderada (es decir, clases A y B de Child-Pugh) debido a la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo un inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado en personas con insuficiencia hepática grave, por lo que no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si presentan síntomas de reacción o exantema (erupción cutánea) por fotosensibilidad. Las reacciones graves de fotosensibilidad son poco frecuentes. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en casos leves o graves de reacción o exantema por fotosensibilidad.

Angioedema

Se han recibido reportes de angioedema (algunos serios), tales como hinchazón de la cara, labios y/o lengua que puede ser asociados con dificultad para respirar o sibilancias en relación con el uso de Esbriet en el entorno de post-comercialización. Por lo tanto, en los pacientes que desarrollan signos o síntomas de angioedema tras la administración de Esbriet se debe interrumpir el tratamiento de inmediato. Pacientes con angioedema debe manejarse de acuerdo con el estándar de atención. Esbriet no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de angioedema con pirfenidona.

Mareos

Se ha descrito mareos en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes que experimentaron mareos tuvieron un único episodio, y la mayoría de esos episodios se resolvieron, con una mediana de duración de 22 días. Si los mareos no mejoran o se hacen más intensos, es posible que haya que ajustar la dosis o incluso interrumpir el tratamiento con Esbriet.

Cansancio

Se ha descrito cansancio en pacientes tratados con Esbriet. Por consiguiente, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este medicamento antes de realizar actividades que les exijan atención o coordinación.

Pérdida de peso

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha descrito pérdida de peso en pacientes tratados con Esbriet. El médico debe vigilar el peso del paciente y, cuando lo considere oportuno, recomendarle que aumenten la ingesta calórica si considera que la pérdida de peso tiene relevancia clínica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Esbriet puede causar mareos y cansancio, lo cual puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática de tres estudios clínicos de fase III (PIPF-004, PIPF-006 y PIPF-016). Las reacciones adversas notificadas consistieron en trastornos gastrointestinales (como náuseas, diarrea y dispepsia), disminución del apetito, erupción, cefalea, mareo, tos y fatiga, y en su mayoría se observaron en las 24 primeras semanas de tratamiento. Véanse en la tabla 1 todas las reacciones adversas por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC), junto con su incidencia y categoría de frecuencia.

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



Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Duración del estudio	52-72 semanas	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	20,7%	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Poscomercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, durante el uso de la pirfenidona desde su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como estas reacciones notificadas proceden de la notificación voluntaria de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular su frecuencia con exactitud.

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia poscomercialización

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Incidencia (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Agranulocitosis	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos del sistema inmunitario Angioedema	No procede	Poco frecuente ²
Trastornos hepatobiliares Elevación de la bilirrubina asociada a un aumento de la ALT y la AST Lesión hepática inducida por fármacos de trascendencia clínica, incluidos casos aislados con desenlace mortal	0,8% ¹ 0,4% ¹	Poco frecuente Poco frecuente

1 Incidencia máxima observada durante los ensayos clínicos fundamentales.

2 La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas únicamente en el contexto de la experiencia poscomercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado basándose en el número total de pacientes expuestos a Esbriet en los ensayos fundamentales.

Interacciones

La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2 (aprox. 48%), y en menor grado (<13%) por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores.

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina (v. 2.3 Contraindicaciones). Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, ya que reduce el aclaramiento de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a 4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor



potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81%. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1.602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día. Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2, como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos.

Poblaciones Especiales

Embarazo

Efectos teratogénicos

No existen datos sobre el uso de Esbriet en mujeres embarazadas.

En animales, la pirfenidona y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y pueden acumularse en el líquido amniótico.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la rata, se observó una prolongación de la gestación y una disminución de la viabilidad fetal al administrar dosis altas (≥ 1.000 mg/kg al día). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Esbriet durante el embarazo.

Fecundidad

En estudios preclínicos no se han observado efectos adversos en la fecundidad/fertilidad.

Lactancia

Se desconoce si la pirfenidona o sus metabolitos se excretan en la leche materna en el ser humano. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han revelado la excreción y la posible acumulación de la pirfenidona o sus metabolitos en la leche. No se puede descartar que exista un riesgo para los niños alimentados con lactancia natural. A la hora de decidir si se debe suspender la lactancia materna o el tratamiento con Esbriet, se tendrá en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Esbriet para la madre.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Esbriet en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad.

Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos. El tratamiento con Esbriet debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

Posología

Adultos: La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d);
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d);
- Día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d).

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2.403 mg/día.

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a (267-534 mg) 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar la recomendación de utilizar diariamente un protector solar y evitar la exposición al sol. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de la misma forma que se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis.

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico. Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Función hepática: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y <5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) sin elevación de la bilirrubina después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se deben descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Se debe considerar la retirada definitiva de otros medicamentos asociados a toxicidad hepática. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas de >3 a <5 veces por encima del LSN acompañada de hiperbilirrubinemia o signos o síntomas clínicos indicativos de una lesión hepática, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≥ 5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Pautas posológicas especiales

Ancianos: No es preciso ajustar la dosis en pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Esbriet debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min). No se recomienda el tratamiento con Esbriet en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o enfermedad renal terminal que precise diálisis.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (es decir, de la clase A o B según la clasificación de Child-Pugh). No obstante, dado que la concentración plasmática de pirfenidona puede aumentar en algunos pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, Esbriet se debe utilizar con cautela en esta población. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad, especialmente si están tomando al mismo tiempo algún inhibidor conocido de CYP1A2. Esbriet no se ha estudiado, y no se recomienda su uso, en pacientes con insuficiencia hepática grave o hepatopatía terminal. Se recomienda controlar la función hepática durante el tratamiento; es posible que sea preciso ajustar la dosis si se producen elevaciones de los valores analíticos.

Población pediátrica: Esbriet no debe usarse en la población pediátrica para la indicación de FPI.

Condición de venta: venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CDS Versión 10.0 de octubre de 2020 y la información para prescribir CDS Versión 10.0 de octubre de 2020

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

3.1.6.3 IVERCOVEX® IVERMECTINA 9 MG TABLETAS

Expediente : 20196879
Radicado : 20211019300 / 20211199778
Fecha : 30/09/2021
Interesado : EXELTIS S.A.S.

Composición

Cada tableta contiene Ivermectina 9 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

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

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes Embarazo durante los tres primeros meses y lactancia. Hepatopatías.

La seguridad en niños menores de 5 años no está comprobada

Precauciones y advertencias

Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estrongiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

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

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

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

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

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

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

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

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

Es posible que los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también padezcan estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un



medicamento microfilaricida, es posible que los pacientes que padezcan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) tengan más probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

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

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

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

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

En estos pacientes, también se han descrito síntomas de sensación anormal en los ojos, edemas en los párpados, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y coriorretinitis o coroiditis. Estas manifestaciones, que pueden ser consecuencia de la enfermedad misma, también han sido ocasionalmente descritas después del tratamiento. Excepcionalmente, fueron graves y, por lo general, remitieron sin que hubiera que administrar un tratamiento corticoesteroide.

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

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

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

Población pediátrica

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

Reacciones adversas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción.

Poblaciones especiales

Embarazo

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

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

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

Lactancia materna

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

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

Fecundidad

La ivermectina no tuvo efectos adversos en la fecundidad de las ratas cuando se les administró el triple de la dosis humana máxima recomendada de 200 µg/kg (por mg/m²/d).

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)

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



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

Tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti

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

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

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

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Tratamiento de sarna sarcóptica humana

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

Sarna común:

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

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

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

Sarna abundante y costrosa:

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

Nota para los pacientes tratados por sarna



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

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

Tratamiento de infecciones virales

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

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

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010239 emitido mediante Acta 10 de 2021 SEM

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Numeral 3.1.6.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración con fines de obtención de Registro sanitario
- Inserto Versión 01 de 01/02/2021 allegado mediante radicado 20211019300

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de (2021), numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no es satisfactoria. Presenta resúmenes de 28 ensayos clínicos y otros estudios con heterogeneidad clínica, metodológica y estadística que impide establecer con certeza una posible eficacia de ivermectina para el tratamiento o profilaxis de Covid-19; varias revisiones sistemáticas concuerdan en que la evidencia disponible es de baja calidad. Por lo anterior, la Sala considera que existe incertidumbre de un posible beneficio de la ivermectina y recomienda negar la solicitud, incluida la indicación *“También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19)”*. En las indicaciones aprobadas, la Sala no encuentra justificación para la nueva concentración solicitada.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 RILTARED® ERLOTINIB 150MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20197053
Radicado : 20211022142
Fecha : 11/02/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S
Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de Erlotinib equivalente a Erlotinib base 150mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

1. Allegar el valor del parámetro farmacocinético AUC_{0-Inf} expresado en intervalos de confianza, teniendo en cuenta el numeral 7.4.7 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016.
2. Aclarar si en el periodo 2 del grupo 1 y el periodo 1 del grupo 2 inician y finalizan el mismo día, y cómo fue la logística para la hospitalización del total de los sujetos.
3. Allegar procedimiento de transporte de las muestras de los voluntarios desde el lugar de la fase clínica hasta el lugar de la fase analítica.

3.1.7.2 TYKERB 250 mg TABLETAS

Expediente : 19981554
Radicado : 20191207706 / 20211017438
Fecha : 04/02/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta contiene ditosilato de lapatinib, equivalente a lapatinib 250mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014067 emitido mediante Acta 10 de 2020 SEM numeral 3.1.7.8., con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.8, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos como soporte de la modificación al registro sanitario. Se recomienda al grupo de Registros Sanitarios continuar con la evaluación de la modificación solicitada en los aspectos correspondientes a transferencia de tecnología para el nuevo sitio de fabricación, validación del proceso de manufactura y estudios de estabilidad.

3.1.7.3 RILTARED® ERLOTINIB 100MG TABLETA

Expediente : 20198751
Radicado : 20211042614
Fecha : 08/03/2021
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Composición:

Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de Erlotinib equivalente a Erlotinib base 100mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

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

1. Allegar el protocolo de los perfiles de disolución.
2. Aclarar y justificar porque en la validación de la metodología analítica no se realizó el parámetro de linealidad ni de robustez a los 3 pH (1.2; 4.5 y 6.8).
3. Tenga en cuenta que este trámite está vinculado al pronunciamiento final del Radicado 20211022142 que corresponde al producto de la concentración de 150mg. Una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando el estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado.

3.1.7.4 AZACTICIP

Expediente : 20135007
Radicado : 2017147607 / 20181267969
Fecha : 27/12/2018
Interesado : CIPLA LTD
Fabricante : CIPLA LTD

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidine

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2018,

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Azacticip 100 mg vial polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable fabricado por Cipla Ltd frente al producto de la referencia Vidaza de Celgene.

3.1.7.5 GENIB (GEFITINIB)

Expediente : 20166038
Radicado : 20191128068 / 20211097446
Fecha : 15/05/2021
Interesado : LABORATORIOS STEIN S.A
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO. LTD

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003486 emitido mediante Acta 24 de 2020 SEM Numeral 3.1.7.27, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 24 de 2020 SEM numeral 3.1.7.27, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Iressa® 250mg Gefitinib tabletas recubiertas, fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Ltd., de Nantou Country – Taiwán, comparado frente al producto de referencia: Iressa® 250mg Gefitinib tabletas recubiertas, fabricado por AstraZeneca UK Limited de Macclesfield Cheshire – Reino Unido.

3.1.7.6 MICOFLAVIN 250

Expediente : 20033134
Radicado : 20191135657 / 20211135774 / 20211010952
Fecha : 26/01/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013920 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluido el anexo 20211135774 y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.7.16, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Bioequivalencia del producto Micoflavin 250mg, micofenolato de mofetilo 250mg cápsula dura fabricado por Laboratorios Clausen S.A., de Montevideo (Uruguay), el cual fue comparado frente al producto de referencia CellCept® 250mg micofenolato de mofetilo cápsula dura, fabricado por Roche Products Limited de Alemania. La negación se fundamenta en el hecho de no haber presentado el certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del centro referido en el documento para la etapa bioanalítica: Biovail Contract Research, ni la hoja de vida del responsable de la etapa estadística del estudio: Navdeep Coelho. Adicionalmente, el interesado no aclaró como fue realizada la evaluación del “Efecto memoria” en el autoinyector de cromatógrafo, no se aportó la evidencia de los resultados obtenidos, no se allegaron los soportes cromatográficos solicitados ni se aportó el criterio de aceptación de la evaluación del parámetro.

3.1.7.7 DUTASTERIDA 0.5 MG + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4MG CÁPSULAS

Expediente : 20171579
Radicado : 20191208469 / 20211221121 / 20211050403
Fecha : 16/03/2021
Interesado : EXELTIS S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEON FARMA S.A.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.36, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.7.36, la Sala Especializada de Medicamentos - SEM de la Comisión

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia in vivo para el producto DUTASTERIDA 0.5 mg + CLORHIDRATO DE TAMSULOSINA 0.4 mg CÁPSULA fabricado por LABORATORIOS LEON FARMA S.A. con domicilio en La Vallina s/n Polígono Industrial Navatejera 24008 León-España, frente al producto de referencia DUODART 0,5 MG/ 0,4 MG CÁPSULAS DURAS de GLAXOSMITHKLINE.

**3.1.7.8 RASAGILINA 1 MG
RASAGILINA 0,5 MG**

Expediente : 20152987
Radicado : 20181219803 / 20191048562 / 20191128705 / 20191153141 /
20191179784 / 20201143020
Fecha : 18/08/2020
Interesado : EURODERMA LTDA
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición: Cada tableta contiene 0.5 mg de Resagilina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2020024020 de 23 de Julio de 2020 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar los argumentos presentados por el interesado en el recurso de reposición y anexos al concepto de negación del Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.40 y recomienda aprobar los perfiles de disolución para los productos Rasagilina 1 mg y Rasagilina 0,5 mg tabletas fabricados por Laboratorios Legrand S.A frente al producto de referencia Azilect de Teva pharmaceuticals.

3.1.7.9 PROPRANOLOL 40 MG

Expediente : 20198305
Radicado : 20211037941
Fecha : 02/03/2021
Interesado : NOVAMED S.A.
Fabricante : C.I FARMACAPSULAS S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 40mg de propranolol

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

- Allegar los datos de la prueba de solubilidad, en los términos establecidos en la Resolución 1124 de 2016, numeral 10.1.1.1.
- Indicar los datos de permeabilidad que demuestren que el producto puede optar a bioexención por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica. Numeral 10.1.1.2. resolución 1124 de 2016.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.10 SUNITINIB 50MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20198580
Radicado : 20211040914
Fecha : 04/03/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante : SYNTHON HISPANIA, SL

Composición:
Cada capsula dura contiene sunitinib 50mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia y evaluación de inserto e IPP allegado mediante radicado No. 2021104091 para el producto de la referencia.

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estudio In-vivo

- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Aclarar por qué no se calcula AUC $0-\infty$.

Estudio In-vitro

- Justificar técnicamente los resultados obtenidos en los perfiles de disolución allegados como soporte de la bioexención por proporcionalidad de dosis, y cómo se podría correlacionar con el desempeño in-vivo.

3.1.7.11 LAMOTRIGINA POR 200 MG

Expediente : 20060310
Radicado : 20211042111
Fecha : 05/03/2021
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A
Fabricante : TECNOQUIMICAS S.A

Composición:

Cada tableta dispersable contiene lamotrigina 200mg

Forma farmacéutica: tableta dispersable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia

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

- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación por parte de un comité de ética certificado ya que la adjuntada corresponde a una enmienda.
- Indicar cómo se realizó el cálculo el tamaño muestral.
- Indicar las causas de abandonos o retiros.
- Allegar las tablas de los posibles eventos adversos observados durante el estudio.
- Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.7.12 **CONSIV® 54 MG CAPSULAS**
CONSIV® 18 MG CAPSULAS
CONSIV® 36 MG CAPSULAS

Expediente : 20204214 / 20204218 / 20204219
Radicado : 20211112139 / 20211112158 / 20211112166
Fecha : 10/06/2021
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MONTE VERDE S.A

Composición:

- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 54mg
- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 18mg
- Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene metilfenidato clorhidrato 36mg

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

Estudios In-vivo

- **Allegar el informe de las monitorias, auditorias u otros procedimientos de control realizados por parte del patrocinador durante la realización de los estudios en ayunas y con alimentos.**
- **Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo trazado en escala log/lineal para los dos estudios ayunas y con alimentación según el numeral 7.8 de la resolución 1124 de 2016.**

Estudio In-vitro

- **Presentar los perfiles de disolución para las concentraciones de 36 mg y 18 mg frente al biolote de 54 mg, en tres tampones de pH diferentes 1,2 4,5 y 6,8 y en el medio de control de calidad establecidos por el método de prueba recomendado.**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Allegar la validación de los perfiles de disolución con los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**

**3.1.7.13 CAPECITABINA 500MG
CAPECITABINA 150MG**

Expediente : 20160260
Radicado : 20191052030
No. Intención : 2019002394
Fecha : 30/01/2020
Interesado : Aurobindo Pharma Limited
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 23 SEM de 2019, numeral 3.1.7.3, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 SEM de 2019, numeral 3.1.7.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la bioexención para los productos Capecitabina 500mg tabletas y Capecitabina 150mg tabletas fabricado por Eugia Pharma frente al producto de la referencia Xeloda Roche.

3.1.7.14 ATENOLOL 100 MG TABLETAS

Expediente : 19985944
Radicado : 2017186180 / 20191221591
Fecha : 12/11/2019
Interesado : WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A

Composición:
Cada tableta contiene 100mg de Atenolol

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 25 de 2018 SEM numeral 3.1.7.10. con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 25 de 2018 SEM, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención presentada para el producto de la referencia teniendo en cuenta que el medicamento en estudio no cumple con los requisitos exigidos en la Resolución 1124 de 2016 para productos que contienen un IFA clase 3, pues no todos los excipientes en la formulación del producto propuesto son cualitativamente iguales y cuantitativamente similares al producto de comparación.

3.1.7.15 IMAVITAE® 100 mg CAPSULAS DURAS

Expediente : 20145776
Radicado : 20181106387 / 20191095113 / 20211046917
Fecha : 12/03/2021
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : Pabianickie Zaklady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 100 mg de Imatinib (como Mesilato)

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la Resolución No. 2021006487 de 3 de Marzo de 2021 con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisados los argumentos allegados en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la negación de la bioexención por proporcionalidad de dosis, para la concentración Imavita® 100 mg teniendo en cuenta que no se presentó la respectiva validación que contemplara los 3 pH del ensayo de disolución.

3.1.7.16 FEMARA 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 223139
Radicado : 20191013188 / 20191221995 / 20191256665 / 20211148536 /
20211154708 / 20211050657
Fecha : 17/03/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : Novartis Pharma Stein A.G.

Composición: Cada comprimido contiene 2.5 mg de Letrozol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020015460 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.21, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución como soporte del cambio de excipientes y de proceso de manufactura de Femara 2.5 mg comprimidos recubiertos fabricado por Novartis Pharma Stein AG, Suiza.

3.1.7.17 MANTIXA® 5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20197215
Radicado : 20211025345
Fecha : 15/02/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene 5mg de apixaban

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

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

- Allegar resultados de la evaluación de la prueba de *Clearance de Creatinina* (CrCl) para los 46 participantes del estudio.
- Allegar copia del seguro de vida adquirido con la aseguradora ZZ Seguros, la cual cubrió la evaluación *in vivo* aprobada según protocolo, para el estudio CAEP 82.001.17.
- Allegar copia del informe de las evaluaciones o auditorías realizadas “en proceso” o retrospectivas del estudio CAEP 82.001.17, para la verificación del

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





cumplimiento del protocolo, de los Procedimientos Operativos Estándar (POP) o de los resultados obtenidos.

- **Allegar el resultado de la evaluación de los parámetros de Integridad de la dilución y Recuperación. Incluir los criterios de aceptación y los cromatogramas obtenidos de la evaluación.**

3.1.7.18 MANTIXA® 2.5, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20197538
Radicado : 20211029636
Fecha : 19/02/2021
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S
Fabricante : MEGA LABS S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2,5mg de apixaban

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

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

De acuerdo con ítem 10.6 del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: Recomendaciones para la realización y evaluación de perfiles de disolución comparativos, el cual declara en uno de sus párrafos:

“Una declaración de que el IFA no es soluble en cualquiera de los medios no es suficiente, y deben presentarse los perfiles en ausencia de surfactante. La justificación de la elección y la concentración de surfactante deben ser proporcionadas. La concentración del tensioactivo debe ser tal que el poder discriminatorio de la prueba no se vea comprometido.”

Atendiendo la recomendación del Anexo Técnico 1 de la resolución antes mencionada, solicitamos:

- **Allegar informe de la validación *in vitro* donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, para los medios buffer sin surfactante a los valores de pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico i de la Resolución 1124 de**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).

- Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en los medios bufer de disolución sin surfactante de HCl pH 1,2, buffer acetato pH 4,5 y medio buffer fosfato a pH 6,8 para el lote test M01800 de Mantixa® 2,5mg apixaban, comprado frente al biolote M01281 de Mantixa® 5mg apixaban, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de los 12 comprimidos por medio evaluado y el cálculo estadístico del factor de similitud f2.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 VIMPAT® 50 mg TABLETAS
VIMPAT® 100 mg TABLETAS
VIMPAT® 150 mg TABLETAS
VIMPAT® 200 mg TABLETAS

Expediente : 20010102 / 20010103 / 20010104 / 20010105

Radicado : 20211167877 / 20211167940 / 20211167944 / 20211167946

Fecha : 23/08/2021

Interesado : LABORATORIOS BIOPAS S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 50 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 100 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 150 mg
- Cada tableta recubierta contiene Lacosamida 200 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones

Lacosamida se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Lacosamida está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Contraindicaciones:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo av de segundo o tercer grado).
Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento:

Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posibilidad de empeoramiento electroclínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de cyp2c9 (p. Ej., fluconazol) y cyp3a4 (p. Ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido in vivo pero son posibles en base a los datos in vitro.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de san juan (*hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999
- Información para prescribir versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Adultos
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años
- Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- Conversión a la monoterapia

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($\text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para la vía oral pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños menores de 17 años.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Nuevas precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/ infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/ beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas Reacciones Adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- Listado de Reacciones Adversas

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- Trastornos del sistema inmune.

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- Trastornos psiquiátricos.

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- Trastornos del sistema nervioso.

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- Trastornos oftalmológicos.

Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.

- Trastornos del oído y el laberinto.

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- Trastornos cardíacos.

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

- Trastornos del tracto gastrointestinal.

Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.

- Trastornos hepato biliares.

Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).

Poco frecuente: Urticaria.

- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente: Espasmos musculares.

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.
Poco frecuente: Sensación de embriaguez.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



≥ 5%) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmune.
Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.
Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.
- Trastornos del sistema nervioso.
Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).
- Trastornos cardíacos.
Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.
- Trastornos hepatobiliares.
Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción.

Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido *in vivo* pero son posibles en base a los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Medicamentos antiepilépticos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Análisis poblacionales de farmacocinética en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables.

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, así:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- **Adultos**
- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años**
- **Monoterapia inicial**

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

- **Conversión a la monoterapia**

Para los pacientes que se convertirán a la monoterapia con lacosamida, la dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida. Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición en adolescentes que pesen 50 Kg o más y en adultos** La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga de lacosamida

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($\text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día. En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima. No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad.

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos de 4 años a menores de 17 años de edad, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1. La dosis en adolescentes o niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos (ver arriba).

Tabla 1: Dosis recomendada para la vía oral pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños menores de 17 años.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única por vía oral. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Las tabletas no deben ser partidas.

Nuevas precauciones y advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/ beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas Reacciones Adversas

Estudios clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($> 10\%$) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Trastornos del sistema inmune.**
Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.
- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Muy frecuente: Diplopía. visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- **Trastornos cardíacos.**
Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.
- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- **Trastornos hepatobiliares.**
Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido).
Poco frecuente: Urticaria.
- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
Poco frecuente: Espasmos musculares.
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad.
Poco frecuente: Sensación de embriaguez.
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación arterial o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anormalidades en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- **Administración de la dosis de carga**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.



Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos

Lacosamida debe emplearse con precaución en pacientes que están recibiendo tratamiento con otros medicamentos que se saben están asociados con prolongación del PR (incluyendo medicamentos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio) y en pacientes tratados con medicamentos antiarrítmicos. Sin embargo, un análisis de subgrupo en estudios clínicos no identificó un incremento en la magnitud de la prolongación de PR en pacientes con administración concomitante de carbamazepina o lamotrigina.

Datos in vitro

En general los datos sugieren que lacosamida tiene un bajo potencial de interacción. Los estudios de metabolismo in vitro indican que lacosamida no induce la actividad enzimática de medicamentos que son metabolizados por el citocromo P450 y las isoformas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 y 3A4. Lacosamida no inhibió al CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4/5 a las concentraciones plasmáticas observadas en los estudios clínicos.

Los datos in vitro sugieren que lacosamida tiene potencial de inhibir al CYP2C19 a concentraciones terapéuticas. Lacosamida no fue un sustrato o un inhibidor para la glicoproteína P.

Datos in vivo

Los datos clínicos indican que lacosamida no inhibe ni induce el CYP2C19 y 3A4. Además, un estudio de interacción con omeprazol (inhibidor CYP2C19) no mostró ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones de lacosamida en plasma ni un efecto inhibitorio en la farmacocinética del omeprazol.

Se recomienda precaución en el tratamiento con inhibidores potentes de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) y CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromicina), los cuales pueden conducir a un incremento de la exposición sistémica a lacosamida. Tales interacciones no se han establecido *in vivo* pero son posibles en base a los datos *in vitro*.

Los inductores enzimáticos fuertes como la rifampicina o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir moderadamente la exposición sistémica a lacosamida. Por tanto, el inicio o el final del tratamiento con estos inductores enzimáticos debe hacerse con precaución.

Medicamentos antiepilépticos

En los estudios clínicos de interacción, lacosamida (400 mg/día) no afectó en forma significativa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (400 mg/día) ni de ácido valproico (600 mg/día). Las concentraciones plasmáticas de lacosamida tampoco se vieron afectadas por carbamazepina ni por ácido valproico.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos controlados con placebo, en pacientes con crisis parciales mostraron que las concentraciones plasmáticas en estado estable de levetiracetam, carbamazepina, epóxido de carbamazepina, lamotrigina, topiramato, derivado monohidroxi (MHD) de oxcarbazepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital, gabapentina, clonazepam y zonisamida no se vieron afectadas por la ingesta concomitante de lacosamida a ninguna dosis.

Análisis poblacionales de farmacocinética en diferentes grupos de edad estimó que el tratamiento concomitante con otros fármacos antiepilépticos conocidos como inductores de enzimas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, a diferentes dosis) disminuyó en general la exposición sistémica de lacosamida en cerca del 25%.

Anticonceptivos orales

En un estudio clínico de interacción no hubo una interacción clínicamente significativa entre lacosamida (400 mg/día) y los anticonceptivos orales con etinilestradiol (0.03 mg) y levonorgestrel (0.15 mg). Las concentraciones de progesterona no se vieron afectadas cuando se co-administró este medicamento.

Otros

Los estudios clínicos de interacción mostraron que lacosamida (400 mg/día) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de digoxina (0.5 mg una vez al día). No existe interacción clínicamente relevante entre lacosamida (400 mg/día) y metformina (500 mg tres veces al día).

Omeprazol (40 mg una vez al día) incrementó el ABC de lacosamida en un 19% (300 mg, una sola dosis) y dentro del intervalo de bioequivalencia aceptado. Por lo tanto, este efecto no se considera clínicamente significativo. Lacosamida (600 mg/día) no afectó la farmacocinética de una dosis única de omeprazol (40 mg).

La co-administración de warfarina con lacosamida no provoca un cambio clínicamente relevante en los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la warfarina.

Unión a proteínas

Lacosamida tiene una baja unión a proteínas de menos del 15%. Por lo tanto, las interacciones clínicamente relevantes con otros medicamentos a través de la competencia por sitios de unión a proteínas se consideran poco probables

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 y la información para prescribir prescribir versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999.

3.1.9.2 VIMPAT® 10 MG/ML SOLUCION ORAL

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20036706
Radicado : 20211167769
Fecha : 23/08/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:
Cada 100 mL de solución oral contiene Lacosamida 1000.00 mg

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones

Vimpat® se utiliza en el tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia.

Vimpat® está indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.

Contraindicaciones

Reacciones de hipersensibilidad a la lacosamida o a cualquiera de los excipientes.
Pacientes con alteraciones auriculoventriculares (bloqueo av de segundo o tercer grado).
Embarazo, lactancia, niños menores de 4 años.

Precauciones o advertencias

Mareo: el tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: se ha observado prolongación del intervalo pr en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia / infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo av (incluyendo bloqueo av de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas.

En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo / beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene:

" sorbitol (un tipo de azúcar). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

" sodio. Una marca de graduación de la solución oral (5 ml) contiene 0.31 mmol (o 7.09 mg) de sodio, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

" un componente llamado metilparahidroxibenzoato de sodio (e219) que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas).

" aspartame (e951), una fuente de fenilalanina. Esta sustancia puede ser perjudicial para las personas con fenilcetonuria (una enfermedad metabólica). Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419 allegado mediante radicado No. 20211167769
- Información para prescribir Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419 allegado mediante radicado No. 20211167769

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- Adultos
- Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida.

Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana. Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada (CLCR > 30 mL/min) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a (> 200 mg diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave (CLCR ≤ 30 mL/min) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

3.3 Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa.

Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos).

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg).



Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida. Nuevas precauciones o advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/ infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas. En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/ beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene: Excipientes que pueden causar intolerancia. Vimpat® solución oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) porque contiene metil parahidroxibenzoato de sodio (E219). Vimpat® solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve. Vimpat solución oral contiene aspartame (E951), una fuente de fenilalanina, lo cual puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Vimpat solución oral contiene propilenglicol (E1520). Contenido en sodio:

Vimpat solución oral contiene 1.42 mg de sodio por mL, que equivalen al 0.07 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Contenido de potasio:

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por 60 mL, es decir, es esencialmente "libre de potasio".

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas Reacciones Adversas

Estudios clínicos

- Panorama General

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (> 10%) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos del sistema inmune.**

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

- **Trastornos psiquiátricos.**

Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.

Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.

- **Trastornos del sistema nervioso.**

Muy frecuente: Mareo, cefalea.

Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.

- **Trastornos oftalmológicos.**

Frecuente: Diplopía, visión borrosa.

- **Trastornos del oído y el laberinto.**

Frecuente: Vértigo, tinnitus.

- **Trastornos cardíacos.**

Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.

Acta No. 02 de 2022 SEM

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



- Trastornos del tracto gastrointestinal.
Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- Trastornos hepatobiliares.
Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.
Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido). Poco frecuente: Urticaria.
- Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.
Poco frecuente: Espasmos musculares.
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- Administración de la dosis de carga

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas ($> 2x$ LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.

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, así:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología:

- **Adultos**
- **Monoterapia en adultos y adolescentes mayores de 16 años**

Monoterapia inicial

Pacientes que actualmente no están recibiendo tratamiento con medicamentos antiepilépticos pueden iniciar la monoterapia con lacosamida.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día (200 mg/día) la cual se debe aumentar a una dosis terapéutica de 150 mg dos veces al día (300 mg/día) después de una semana.

Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis se puede incrementar adicionalmente en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día (100 mg/día), hasta

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

La dosis diaria de mantenimiento recomendada se debe mantener al menos durante 3 días antes de iniciar la conversión a la monoterapia con lacosamida.

Se recomienda un retiro gradual del medicamento antiepiléptico concomitante durante al menos 6 semanas. Si el paciente recibe más de un medicamento antiepiléptico, los medicamentos antiepilépticos se deben retirar de forma secuencial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida para la conversión simultánea a la monoterapia a partir de dos o más medicamentos antiepilépticos concomitantes.

- **Terapia de adición en adolescentes que pesan 50 Kg o más y en adultos** La dosis de inicio recomendada es de 50 mg dos veces al día, la cual deberá incrementarse a una dosis terapéutica inicial de 100 mg dos veces al día después de una semana. Dependiendo de la respuesta y tolerabilidad, la dosis de mantenimiento se puede aumentar adicionalmente en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Inicio del tratamiento con lacosamida con una dosis de carga

El tratamiento con lacosamida (monoterapia inicial, conversión a la monoterapia y terapia de adición) también se puede iniciar con una única dosis de carga de 200 mg, seguida aproximadamente 12 horas más tarde por un régimen de dosis de mantenimiento de 100 mg dos veces al día (200 mg/día). En los pacientes, se puede iniciar una dosis de carga en situaciones en las que el médico determine que está garantizada la consecución rápida de la concentración plasmática de lacosamida en el estado estacionario y el efecto terapéutico. La dosis de carga debe administrarse bajo supervisión médica teniendo en cuenta el potencial para aumentar la incidencia de reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central (SNC). La administración de una dosis de carga no ha sido estudiada en condiciones agudas como estado epiléptico.

Dependiendo de la respuesta y la tolerabilidad, la dosis de mantenimiento puede posteriormente incrementarse en 50 mg dos veces al día cada semana, hasta una dosis diaria de mantenimiento recomendada máxima de 200 mg dos veces al día (400 mg/día).

Descontinuación

De acuerdo a la práctica clínica actual, en caso de que se deba descontinuar el uso de lacosamida, se recomienda que esto sea hecho gradualmente (por ejemplo, la dosis debe irse disminuyendo en 200 mg/semana).

Poblaciones Especiales

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): No es necesario realizar reducción de las dosis en pacientes de edad avanzada. La experiencia con lacosamida en pacientes de edad avanzada con epilepsia es limitada. La depuración renal disminuida que se asocia a la edad con un aumento en los niveles del Área Bajo la Curva (ABC) debe considerarse en este tipo de pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: En pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal leve y moderada ($\text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) no es necesario un ajuste de la dosis. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y en adultos con una insuficiencia renal leve o moderada, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios) se debe realizar con precaución. En pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en pacientes con enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de mantenimiento de 250 mg/día. En estos pacientes, la titulación de la dosis se debe realizar con precaución. Si está indicada una dosis de carga, en la primera semana se debe usar una dosis inicial de 100 mg seguida por un régimen de 50 mg dos veces al día.

En pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia renal grave ($\text{CLCR} \leq 30 \text{ mL/min}$) y en aquellos con enfermedad terminal se recomienda una reducción del 25% de la dosis máxima.

En todos los pacientes que requieran hemodiálisis se recomienda un suplemento de hasta el 50% de la dosis diaria dividida inmediatamente después de finalizar la hemodiálisis.

El tratamiento de los pacientes con enfermedad renal terminal debe hacerse con precaución debido a la escasa experiencia clínica y a la acumulación de un metabolito (sin actividad farmacológica conocida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día en pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más y adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada. El ajuste de la dosis en estos pacientes debe llevarse a cabo con precaución teniendo en cuenta la coexistencia de insuficiencia renal. En adolescentes y adultos que pesan 50 Kg o más, se puede considerar una dosis de carga de 200 mg, pero se debe realizar con precaución un incremento de la dosis superior a ($> 200 \text{ mg}$ diarios). Basándose en los datos obtenidos en adultos, en pacientes pediátricos que pesan menos de 50 Kg con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe aplicar una reducción del 25% de la dosis máxima.

No se ha evaluado la farmacocinética de lacosamida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Lacosamida se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática severa sólo cuando los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos, la dosificación y administración necesita ser ajustada con cuidado observando los síntomas del paciente.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos (a partir de 4 años y adolescentes que pesan menos de 50 Kg): Vimpat® no está indicado como monoterapia en pacientes pediátricos entre 4 y 16 años de edad

Terapia de Adición

La dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años o adolescentes que pesan menos de 50 Kg se incluye en la Tabla 1. En pacientes pediátricos, el régimen posológico recomendado depende del peso corporal y solo se recomienda ser administrado por vía oral. La dosis debe aumentarse en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad, a no más de una vez por semana. Los incrementos de titulación no deben exceder a los mostrados en la Tabla 1.

La dosis en adolescentes y niños de 50 Kg o más es la misma que en adultos.

Tabla 1: Dosis recomendada para pacientes pediátricos de 4 años en adelante

Edad y peso corporal	Dosis inicial	Régimen de titulación	Dosis de mantenimiento
Pacientes pediátricos que pesan 50 Kg o más	50 mg dos veces al día (100 mg por día)	Incrementos de 50 mg dos veces al día (100 mg por día) cada semana	Terapia de adición: 100 mg a 200 mg dos veces al día (200 mg a 400 mg por día)
Pacientes pediátricos que pesan 30 Kg o menos de 50 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 2 mg/Kg a 4 mg/Kg dos veces al día (4 mg/Kg/día a 8 mg/Kg/día)
Pacientes pediátricos que pesan 11 Kg o menos de 30 Kg	1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día)	Incrementos de 1 mg/Kg dos veces al día (2 mg/Kg/día) cada semana	Terapia de adición: 3 mg/Kg a 6 mg/Kg dos veces al día (6 mg/Kg/día a 12 mg/Kg/día)

La solución para infusión de Vimpat® está indicada para el tratamiento de las crisis de inicio parcial solo en pacientes adultos (de 17 años de edad y mayores).

Dosis de carga

No se ha estudiado la dosis de carga en niños.

Sin embargo, en niños o adolescentes con un peso de 50 Kg o mayor, el tratamiento con lacosamida también se puede iniciar con una dosis de carga única. La dosificación es la misma que en los adultos (ver arriba). Una dosis de carga se debe administrar bajo supervisión médica considerando la farmacocinética de la lacosamida (ver sección 11.2 Propiedades farmacocinéticas), y el potencial de incidencia aumentado derivado de las reacciones adversas del SNC. La administración de una dosis de carga no se ha estudiado en condiciones agudas tales como un estado epiléptico.

3.3 Método de Administración

Vimpat® se debe administrar dos veces al día.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con Vimpat® se puede iniciar ya sea por vía oral o por vía endovenosa. Vimpat® puede tomarse con o sin alimentos.

Lacosamida solución oral viene con una copa dosificadora con marcas graduadas, una jeringa para uso oral de 10 mL con un adaptador e instrucciones para su uso.

Copa dosificadora (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan 50 Kg o más y adultos).

Cada marca de graduación (5 mL) de la copa dosificadora equivale a 50 mg de lacosamida.

Jeringa para uso oral (de 10 mL con marcas de graduación cada 0.25 mL) con un adaptador (para niños a partir de 4 años de edad y adolescentes que pesan menos de 50 Kg).

Una jeringa para uso oral llena (10 mL) corresponde a 100 mg de lacosamida. El volumen extraíble mínimo es 1 mL, que corresponde a 10 mg de lacosamida. A partir de la marca de graduación de 1 mL, cada marca corresponde a 0.25 mL, que son 2.5 mg de lacosamida.

Nuevas precauciones o advertencias

Mareo: El tratamiento con lacosamida se ha asociado con mareo el cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones de tipo accidental o caídas. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de realizar actividades físicas con precaución hasta que se hayan familiarizado con los efectos potenciales de este medicamento.

Ritmo y conducción cardíaca: Se ha observado prolongación del intervalo PR en estudios clínicos.

Lacosamida debe utilizarse con cuidado en pacientes con potencial arritmogénico subyacente como es el caso de pacientes con problemas conocidos de conducción cardíaca o enfermedades cardíacas severas (por ejemplo, isquemia/ infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca estructural o enfermedad del sistema de conducción por canales iónicos de sodio) o en pacientes tratados con medicamentos que afectan la conducción cardíaca, incluyendo antiarrítmicos y bloqueadores de canales de sodio.

En los estudios controlados con placebo de lacosamida en pacientes con epilepsia no se reportó fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambas situaciones se han reportado en estudios de etiqueta abierta en epilepsia y en la experiencia post-comercialización.

En la experiencia post-comercialización se ha reportado bloqueo AV (incluyendo bloqueo AV de segundo grado o mayor). En los pacientes con potencial arritmogénico, raramente se ha reportado taquicardia ventricular. En casos raros, estos eventos han resultado en asistolia, paro cardíaco y muerte en pacientes con potencial arritmogénico subyacente.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de la arritmia cardíaca (por ejemplo, pulso lento, rápido o irregular, palpitaciones, falta de aliento, sensación de desorientación, desmayo). Se debe instruir a los pacientes que acudan con un médico de inmediato en caso de que aparezca alguno de estos síntomas. En los pacientes en quienes se desarrolle una arritmia cardíaca seria, se debe discontinuar la lacosamida y se deberá realizar una evaluación clínica completa del riesgo/beneficio antes de considerar la posibilidad de reiniciar la terapia.

Ideas suicidas y trastornos del comportamiento: Se han reportado ideas suicidas y trastornos del comportamiento en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos demostró un pequeño incremento en el riesgo de ideas suicidas y trastornos del comportamiento. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de este tipo de riesgo con lacosamida. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados para la detección de signos de ideas suicidas y trastornos del comportamiento y se debe considerar un tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deberán ser advertidos de buscar ayuda médica en caso de que se presenten signos de ideas suicidas o trastornos en el comportamiento.

Lacosamida solución oral contiene: Excipientes que pueden causar intolerancia. Vimpat® solución oral puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retrasadas) porque contiene metil parahidroxibenzoato de sodio (E219). Vimpat® solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.

Vimpat solución oral contiene aspartame (E951), una fuente de fenilalanina, lo cual puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.

Vimpat solución oral contiene propilenglicol (E1520). Contenido en sodio:

Vimpat solución oral contiene 1.42 mg de sodio por mL, que equivalen al 0.07 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para un adulto.

Contenido de potasio:

Este medicamento contiene potasio, menos de 1 mmol (39 mg) por 60 mL, es decir, es esencialmente "libre de potasio".

Posibilidad de empeoramiento electro-clínico en algunos síndromes epilépticos pediátricos específicos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de lacosamida en pacientes pediátricos con síndromes epilépticos en los que pueden coexistir crisis focales y generalizadas.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estudios clínicos

- **Panorama General**

Con base en el análisis del conjunto de datos de los estudios clínicos controlados en la terapia de adición con placebo en 1,855 pacientes con crisis de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ($> 10\%$) en los pacientes tratados con lacosamida fueron mareo y cefalea. Estas por lo general se presentaron con una intensidad de leve a moderada. Algunas de ellas estaban relacionadas con la dosis administrada y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y severidad de las reacciones adversas relacionadas al SNC y al tracto gastrointestinal generalmente disminuyeron con el tiempo.

En todos estos estudios controlados, la tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 15.1% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 5.5% para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más común que resultó en discontinuación del tratamiento con lacosamida fue el mareo.

El perfil de seguridad de lacosamida reportado en el estudio clínico de la conversión a la monoterapia fue similar al perfil de seguridad reportado de los estudios clínicos combinados controlados con placebo en la terapia de adición. La tasa de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 16.2% para los pacientes asignados aleatoriamente a lacosamida a las dosis recomendadas de 300 y 400 mg/día. La reacción adversa más común que dio lugar a la suspensión de la terapia con lacosamida fue el mareo. El mareo, dolor de cabeza, náusea, somnolencia y fatiga fueron todos reportados con incidencias menores durante la fase de retiro del medicamento antiepiléptico y la fase de monoterapia en comparación con la fase de titulación.

Con base en el análisis de los datos de un estudio clínico de no-inferioridad de la monoterapia, el cual compara lacosamida con carbamazepina de Liberación Controlada (LC), las reacciones adversas más comunes para lacosamida fueron dolor de cabeza y mareo. La tasa de discontinuación debida a las reacciones adversas fue del 10.6% para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 15.6% para los pacientes aleatorizados a carbamazepina LC.

- **Listado de Reacciones Adversas**

La siguiente lista muestra las frecuencias de reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, las cuales han sido reportadas en los estudios clínicos. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$). Dentro de cada uno de los grupos de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden decreciente de seriedad.

- **Trastornos del sistema inmune.**

Poco frecuente: Reacciones de hipersensibilidad al medicamento.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Trastornos psiquiátricos.**
Frecuente: Depresión, estado de confusión, insomnio.
Poco frecuente: Intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, alucinación, agresión, agitación, estado de euforia.
- **Trastornos del sistema nervioso.**
Muy frecuente: Mareo, cefalea.
Frecuente: Nistagmo, trastornos del balance, trastornos de la memoria, temblor, somnolencia, disartria, hipoestesia, parestesia.
Poco frecuente: Síncope, trastornos cognitivos, coordinación anormal, trastornos de la atención.
- **Trastornos oftalmológicos.**
Frecuente: Diplopía, visión borrosa.
- **Trastornos del oído y el laberinto.**
Frecuente: Vértigo, tinnitus.
- **Trastornos cardíacos.**
Poco frecuente: Bloqueo auriculoventricular, bradicardia.
- **Trastornos del tracto gastrointestinal.**
Frecuente: Náusea, vómito, constipación, flatulencia, dispepsia, boca seca, diarrea.
- **Trastornos hepatobiliares.**
Poco frecuente: Resultados anormales en las pruebas de la función hepática.
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.**
Frecuente: Prurito, dermatitis (sarpullido). Poco frecuente: Urticaria.
- **Trastornos de los tejidos músculo esquelético y conectivo.**
Poco frecuente: Espasmos musculares.
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración.**
Frecuente: Alteraciones de la marcha, astenia, fatiga, irritabilidad. Poco frecuente: Sensación de embriaguez.
- **Lesiones, envenenamiento y complicaciones de los procedimientos.**
Frecuente: Caídas, laceraciones en la piel, contusión.
- **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de lacosamida está asociado con incrementos en el intervalo PR relacionados con las dosis. Pueden presentarse reacciones adversas asociadas a la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo aurículo ventricular, síncope, bradicardia). En estudios clínicos adjuntos en pacientes con epilepsia la incidencia de la tasa de bloqueo AV de primer grado es poco frecuente, 0.7%, 0.6%, 0.5% y 0% para Vimpat® 200 mg, 400 mg, 600 mg o placebo respectivamente. No se observó bloqueo AV de segundo grado o mayor en pacientes con epilepsia tratados con lacosamida.

La tasa de incidencia de síncope en un conjunto de estudios clínicos combinados de terapia de adición es poco común y no difiere entre pacientes (n = 1,307) con epilepsia tratados con lacosamida (0.2%) y pacientes con epilepsia (n = 548) tratados con placebo (0.4%). En el estudio clínico de monoterapia que compara lacosamida con la carbamazepina LC, el síncope se reportó en 7/444 (1.6%) de los pacientes con lacosamida y en 1/442 (0.2%) de los pacientes con carbamazepina LC.

En los estudios clínicos a corto plazo de lacosamida en pacientes con epilepsia, no se presentaron casos de fibrilación auricular o flutter; sin embargo, ambos han sido reportados en los ensayos de epilepsia de etiqueta abierta.

Se han observado anomalías en los resultados de pruebas de la función hepática en estudios placebo-controlados con lacosamida en pacientes adultos con crisis de inicio parcial, quienes estaban tomando de 1 a 3 medicamentos antiepilépticos concomitantes. Se reportaron aumentos de la ALT en el 0.5% (6/1307) de los pacientes tratados con lacosamida y en el 1.1% (6/548) de los pacientes tratados con placebo.

- **Administración de la dosis de carga**

La incidencia de reacciones adversas en el SNC, tales como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga.

- **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

En el estudio de monoterapia que compara lacosamida con carbamazepina LC, el perfil de seguridad de lacosamida en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad), parece ser similar al observado en pacientes con menos de 65 años de edad. Sin embargo, se ha reportado una incidencia mayor (diferencia $\geq 5\%$) de caídas, diarrea y temblor en pacientes geriátricos en comparación con pacientes adultos más jóvenes.

Experiencia post-comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y mencionadas anteriormente, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post-comercialización. Los datos son insuficientes para respaldar un estimado de su incidencia en la población que va a ser tratada.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos del sistema linfático y circulatorio. Agranulocitosis.

- Trastornos del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos (también conocidas como Reacción al Medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) en pacientes tratados con algunos agentes antiepilépticos.

Estas reacciones son de expresión variable pero normalmente se presentan con fiebre y enrojecimiento y se pueden asociar con la participación de diferentes órganos o sistemas. Raramente se han reportado casos potenciales con lacosamida y si se sospecha de hipersensibilidad en varios órganos, se debe suspender el uso de lacosamida.

- Trastornos del sistema nervioso.

Discinesia, crisis: Se han informado muy pocos casos de empeoramiento de las crisis (incluida la aparición del estado epiléptico).

- Trastornos cardíacos.

Taquicardia ventricular, aleteo o fibrilación auricular.

- Trastornos hepatobiliares.

Incremento en las enzimas hepáticas (> 2x LSN).

- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo.

Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo y en estudios abiertos (n = 408) de terapia de adición en niños a partir de 4 años de edad, el perfil de seguridad de lacosamida fue coherente con el perfil de seguridad observado en adultos, aunque se aumentó la frecuencia de algunas reacciones adversas (somnolencia, vómitos y convulsiones) y en pacientes pediátricos se notificaron reacciones adversas adicionales (nasofaringitis, pirexia, faringitis, disminución del apetito, letargo y conducta anormal): nasofaringitis (15.7 %), vómitos (14.7 %), somnolencia (14.0 %), mareo (13.5 %), pirexia (13.0 %), convulsiones (7.8 %), disminución del apetito (5.9 %), faringitis (4.7 %), letargo (2.7 %) y conducta anormal (1.7 %).

Un total del 67.8 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 58.1 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron, como mínimo, 1 reacción adversa.

El comportamiento y las funciones cognitivas y emocionales se determinaron mediante los cuestionarios Achenbach CBCL y BRIEF que se aplicaron en el momento inicial y a lo largo de todos los estudios y fueron principalmente estables durante el transcurso de los ensayos clínicos.



Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419 y la información para precibir Versión Julio 2021 CCDS c2016-018 + CCDS c2017-001 + CCDS v3.0 PR234999 + PR257419, allegados mediante radicado No. 20211167769

3.1.9.3 DALACIN® C 300 MG CAPSULAS

Expediente : 40745
Radicado : 20211168065
Fecha : 23/08/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene clindamicina clorhidrato equivalente a clindamicina base 300mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Infecciones causadas por germen sensibles a la clindamicina

Contraindicaciones

Contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la clindamicina, lincomicina o algún componente de la formulación. Recién nacidos

Precauciones y advertencias especiales para su uso.

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), síndrome de stevens-johnson (sjs), necrólisis epidérmica tóxica (net) y pustulosis exantemática generalizada aguda (agep) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado (ver la sección 4.3 contraindicaciones y la sección 4.8 efectos indeseables).

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta amenazadora para la vida. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridium. Estudios indican que una toxina producida por el clostridium difficile es la causa primaria de la "colitis asociada a antibióticos".

Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación de la droga. En casos moderados a severos, debe darse consideración al manejo con fluidos y electrolitos, suplementación protéica, y el

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento con una droga antibacteriana clínicamente efectiva contra la colitis por *Clostridium difficile*.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (cdad) fue reportado con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de cdad. La hipertoxina producida por las cadenas de *C. difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de cdad en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de cdad ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática y renal.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir basada en CDSv17.0+18.0 de 22 de Junio de 2021_v1 allegada mediante radicado No. 20211168065

Nueva Dosificación

Dosis en adultos.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (administración oral).

600-1800 mg/día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales. Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clorhidrato de clindamicina deben ser tomadas con un vaso completo de agua.

Dosis en niños.

La dosis de clindamicina debe basarse en el peso corporal total independientemente de la obesidad.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (Para niños que son capaces de tragar las cápsulas)

Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina clorhidrato deben tomarse con un vaso lleno de agua.

Dosis de 8 a 25 mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis iguales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las cápsulas de clindamicina no son adecuadas para niños que no puedan tragarlas enteras.

Dosis en ancianos.

Los estudios farmacocinéticos de la clindamicina no han mostrado diferencias clínicamente importantes entre los sujetos jóvenes y los ancianos con función hepática normal y con función renal normal (ajustada para la edad) luego de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, no se necesitan ajustes de la dosis en los ancianos con una función hepática normal y con una función renal normal (ajustada para la edad) (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Dosificación en el deterioro renal.

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en el deterioro hepático.

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación en indicaciones específicas.

a) Tratamiento de infecciones estreptocócicas betahemolíticas.

Refiérase a las recomendaciones de dosificación arriba descritas bajo Dosis en adultos y Dosis en niños. El tratamiento debe ser continuado durante al menos 10 días.

b) Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en hospitalización.

Fosfato de Clindamicina 900 mg (IV) cada 8 horas más un antibiótico con un espectro apropiado para aeróbicos gramnegativos administrado IV, p.ej., gentamicina 2.0 mg/kg. seguida por 1.5 mg/Kg cada 8 horas en pacientes con una función renal normal. Continúe los medicamentos (IV) durante al menos 4 días y al menos 48 horas luego que el paciente mejore. Luego continúe el clorhidrato de clindamicina oral 450-600 mg cada 6 horas para completar 10-14 días de terapia en total.

c) Tratamiento de la cervicitis por Chlamydia trachomatis.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas por vía oral 450-600 mg 4 veces al día por 10-14 días.

d) Tratamiento de la encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clorhidrato de Clindamicina oralmente 600-1200 mg cada 6 horas por 2 semanas, seguida por 300-600 mg oralmente cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis de pirimetamina es de 25 a 75 mg oralmente cada día por 8 a 10 semanas. Debe administrarse ácido fólico 10 a 20 mg/día si se administran dosis mayores de pirimetamina.

e) Tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. Clindamicina clorhidrato 300 a 450 mg oralmente cada 6 horas por 21 días. Primaquina 15 a 30 mg en dosis orales una vez al día por 21 días.

f) Tratamiento de la Amigdalitis/Faringitis Estreptocócica Aguda.

Cápsulas de clindamicina clorhidrato de 300 mg oralmente dos veces al día por 10 días.

g) Tratamiento de la malaria.

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral). Malaria no complicada/ *P. falciparum*.

Adultos:

Sulfato de quinina: 650 mg oralmente tres veces al día por 3 a 7 días más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días.

Malaria severa.

Adultos:

Gluconato de quinidina: 10 mg/kg dosis de carga IV durante 1-2 horas, luego 0.02 mg/kg/min en infusión continua por al menos 24 horas (para un régimen de dosificación alternativo, por favor remítase a la información para prescribir de la quinidina). Una vez que la densidad de parásitos sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, tratamiento completo con quinina oral, dosis igual a la anterior, más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días. Curso de tratamiento = 7 días.

h) Profilaxis de la endocarditis en pacientes sensibles a la penicilina.

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral).

Adultos: 600 mg una hora antes del procedimiento; niños: 20 mg/Kg. una hora antes del procedimiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de Clostridios. Estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de la “colitis asociada a antibióticos”. Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación del medicamento. En casos moderados a severos, debe considerarse el manejo con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) fue reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina producida por las cepas de *C. difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de CDAD ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática.

La clindamicina es potencialmente nefrotóxica. Se han notificado casos de lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización de la función renal durante el tratamiento de pacientes con disfunción renal preexistente o

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que estén tomando medicamentos nefrotóxicos concomitantes y se debe realizar una monitorización de la función renal si el tratamiento es prolongado.

Nuevas Reacciones Adversas

RAM por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas por orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa*			<i>Colitis por clostridium difficile*</i> , <i>infección vaginal*</i>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia			agranulocitosis*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*
Trastornos del sistema inmunitario				choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso		disgeusia		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dolor abdominal.	vómitos, náuseas		úlceras esofágicas*, esofagitis*
Trastornos hepatobiliares				ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	urticaria	eritema multiforme, prurito	necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)*, angioedema*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, erupción morbiliforme*
Trastornos renales y urinarios.				lesión renal aguda*
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal			

*RAM identificadas poscomercialización

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. En los estudios combinados de clindamicina / primaquina, se ha observado toxicidades hematológicas graves (grado III y grado IV de neutropenia o anemia, conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9 / L$ o niveles de metahemoglobina de 15% o más).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva Dosificación

Dosis en adultos.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (administración oral).

600-1800 mg/día divididos en 2, 3 o 4 dosis iguales. Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clorhidrato de clindamicina deben ser tomadas con un vaso completo de agua.

Dosis en niños.

La dosis de clindamicina debe basarse en el peso corporal total independientemente de la obesidad.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas (Para niños que son capaces de tragar las cápsulas)

Para evitar la posibilidad de irritación esofágica, las cápsulas de clindamicina clorhidrato deben tomarse con un vaso lleno de agua.

Dosis de 8 a 25 mg/kg/día divididas en 3 o 4 dosis iguales.

Las cápsulas de clindamicina no son adecuadas para niños que no puedan tragarlas enteras.

Dosis en ancianos.

Los estudios farmacocinéticos de la clindamicina no han mostrado diferencias clínicamente importantes entre los sujetos jóvenes y los ancianos con función hepática normal y con función renal normal (ajustada para la edad) luego de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, no se necesitan ajustes de la dosis en los ancianos con una función hepática normal y con una función renal normal (ajustada para la edad) (ver sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Dosificación en el deterioro renal.

No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación en el deterioro hepático.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es necesaria la modificación de la dosificación de clindamicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Dosificación en indicaciones específicas.

e) Tratamiento de infecciones estreptocócicas betahemolíticas.

Refiérase a las recomendaciones de dosificación arriba descritas bajo Dosis en adultos y Dosis en niños. El tratamiento debe ser continuado durante al menos 10 días.

f) Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Pélvica en hospitalización.

Fosfato de Clindamicina 900 mg (IV) cada 8 horas más un antibiótico con un espectro apropiado para aeróbicos gramnegativos administrado IV, p.ej., gentamicina 2.0 mg/kg. seguida por 1.5 mg/Kg cada 8 horas en pacientes con una función renal normal. Continúe los medicamentos (IV) durante al menos 4 días y al menos 48 horas luego que el paciente mejore. Luego continúe el clorhidrato de clindamicina oral 450-600 mg cada 6 horas para completar 10-14 días de terapia en total.

g) Tratamiento de la cervicitis por Chlamydia trachomatis.

Clorhidrato de Clindamicina cápsulas por vía oral 450-600 mg 4 veces al día por 10-14 días.

h) Tratamiento de la encefalitis toxoplásmica en pacientes con SIDA.

Clorhidrato de Clindamicina oralmente 600-1200 mg cada 6 horas por 2 semanas, seguida por 300-600 mg oralmente cada 6 horas. La duración total usual de la terapia es de 8 a 10 semanas. La dosis de pirimetamina es de 25 a 75 mg oralmente cada día por 8 a 10 semanas. Debe administrarse ácido fólico 10 a 20 mg/día si se administran dosis mayores de pirimetamina.

e) Tratamiento de la neumonía por Pneumocystis carinii en pacientes con SIDA. Clindamicina clorhidrato 300 a 450 mg oralmente cada 6 horas por 21 días. Primaquina 15 a 30 mg en dosis orales una vez al día por 21 días.

f) Tratamiento de la Amigdalitis/Faringitis Estreptocócica Aguda.

Cápsulas de clindamicina clorhidrato de 300 mg oralmente dos veces al día por 10 días.

g) Tratamiento de la malaria.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral). Malaria no complicada/ P falciparum.

Adultos:

Sulfato de quinina: 650 mg oralmente tres veces al día por 3 a 7 días más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días.

Malaria severa.

Adultos:

Gluconato de quinidina: 10 mg/kg dosis de carga IV durante 1-2 horas, luego 0.02 mg/kg/min en infusión continua por al menos 24 horas (para un régimen de dosificación alternativo, por favor remítase a la información para prescribir de la quinidina). Una vez que la densidad de parásitos sea <1% y el paciente pueda tomar medicación oral, tratamiento completo con quinina oral, dosis igual a la anterior, más clindamicina: 20 mg base/kg/día oralmente, dividido en tres veces al día por 7 días. Curso de tratamiento = 7 días.

h) Profilaxis de la endocarditis en pacientes sensibles a la penicilina.

Cápsulas de Clorhidrato de Clindamicina (administración oral).

Adultos: 600 mg una hora antes del procedimiento; niños: 20 mg/Kg. una hora antes del procedimiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Se han informado reacciones de hipersensibilidad severas, incluidas reacciones cutáneas severas como reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en pacientes que recibían terapia con clindamicina. Si se produce hipersensibilidad o una reacción cutánea severa, se debe suspender la administración de clindamicina y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la clindamicina, y puede variar en severidad desde leve hasta potencialmente mortal. Por lo tanto, es importante considerar el diagnóstico en pacientes que se presentan con diarrea subsiguiente a la administración de agentes antibacterianos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de Clostridios. Estudios indican que una toxina producida por el *Clostridium difficile* es la causa primaria de la “colitis asociada a antibióticos”. Luego que se ha establecido el diagnóstico primario de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse las medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa usualmente responden a la discontinuación del medicamento. En casos moderados a severos, debe considerarse el manejo con fluidos y electrolitos, suplementación proteica, y el tratamiento con un medicamento antibacteriano clínicamente efectivo contra la colitis por *Clostridium difficile*.

La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) fue reportada con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluida la clindamicina, y su severidad puede variar entre una diarrea leve hasta una colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon, lo que lleva al sobrecrecimiento del *C. difficile*.

C. difficile produce las toxinas A y B, las cuales contribuyen al desarrollo de CDAD. La hipertoxina producida por las cepas de *C. difficile* causa un aumento en la morbilidad y la mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. Se debe tener en cuenta el diagnóstico de CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea posterior al consumo de antibióticos. Es necesario realizar una minuciosa historia médica debido a que la aparición de CDAD ha sido reportada hasta dos meses después de la administración de los agentes antibacterianos.

Puesto que la clindamicina no difunde adecuadamente hacia el líquido cefalorraquídeo, el fármaco no debe ser utilizado en el tratamiento de la meningitis.

Si se prolonga la terapia, deben realizarse pruebas de función hepática.

La clindamicina es potencialmente nefrotóxica. Se han notificado casos de lesión renal aguda, incluida insuficiencia renal aguda. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización de la función renal durante el tratamiento de pacientes con disfunción renal preexistente o que estén tomando medicamentos nefrotóxicos concomitantes y se debe realizar una monitorización de la función renal si el tratamiento es prolongado.

Nuevas Reacciones Adversas

RAM por SOC y categoría de frecuencia de CIOMS listadas por orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.



Clasificación por Órganos y Sistemas	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	colitis pseudomembranosa*			Colitis por <i>Clostridium difficile</i> *, infección vaginal*
Trastornos de la sangre y sistema linfático	eosinofilia			agranulocitosis*, neutropenia*, trombocitopenia*, leucopenia*
Trastornos del sistema inmunitario				choque anafiláctico*, reacción anafilactoide*, reacción anafiláctica*, hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso		disgeusia		
Trastornos gastrointestinales	diarrea, dolor abdominal.	vómitos, náuseas		úlceras esofágicas*, esofagitis*
Trastornos hepatobiliares				ictericia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción maculopapular	urticaria	eritema multiforme, prurito	necrólisis epidérmica tóxica (NET)*, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)*, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*, pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)*, angioedema*, dermatitis exfoliativa*, dermatitis bullosa*, erupción morbiliforme*
Trastornos renales y urinarios.				lesión renal aguda*
Pruebas complementarias	prueba de función hepática anormal			

*RAM identificada poscomercialización

Reacciones adversas a medicamentos posteriores a la comercialización

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: agranulocitosis, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. En los estudios combinados de clindamicina / primaquina, se ha observado toxicidades hematológicas graves (grado III y grado IV de neutropenia o anemia, conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9 / L$ o niveles de metahemoglobina de 15% o más).

La Sala aclara al interesado que debe ajustar la indicación así “Infecciones serias o graves causadas por gérmenes sensibles a la clindamicina.

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9.4 DELT-SOMAT®

Expediente : 20018740
Radicado : 20211172145
Fecha : 26/08/2021
Interesado : LABORATORIOS DELTA S.A.S.

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado contiene 3 mg de Somatostatina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de fístulas intestinales pancreáticas.
tratamiento sintomático de la excesiva secreción de los tumores del
Sistema endocrino del aparato gastrointestinal.
tratamiento de la hemorragia aguda severa, resultado de úlceras
Gástricas y duodenales o gastritis hemorrágica y várices en el esófago
Reconocidas en la endoscopia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la somatostatina

Precauciones y advertencias:

1. Debido a su efecto inhibidor sobre la secreción de insulina y glucagón, la administración de este producto puede, al comienzo del tratamiento, provocar una caída transitoria del nivel de glucosa en la sangre.
2. Se exige precaución en pacientes diabéticos insulino-dependientes, y se debe medir la glucosa sanguínea cada 3-4 horas. La administración Simultánea de azúcares que requieren insulina, si es posible se debe evitar. Si es necesario, la insulina se debe administrar simultáneamente.
3. Durante la administración continua, la solución se debe infundir continuamente, y el intervalo entre las 2 infusiones no debe ser más de 3 Minutos, se puede utilizar bomba de infusión.
4. Este producto se debe utilizar bajo la dirección de un médico.

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

- Modificación de dosificación
- Inserto Versión 03 allegado mediante radicado 20211172145

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

Dosis y administración

Administración intravenosa (inyección intravenosa o gotas intravenosas): La Somatostatina se administra vía intravenosa, mediante inyección de bolo lento (3-5min) de 0.25mg o mediante infusión continua a una tasa de 0.25mg/hora (equivalente a aproximadamente 0.0035mg/kg peso corporal/horas).

El polvo liofilizado se debe reconstituir con 1ml de solución salina fisiológica inmediatamente antes del uso.

Para infusión continua, 3mg de este producto deben utilizarse para preparar una infusión que pueda ser utilizada por 12 horas (El solvente puede ser solución salina o inyección de dextrosa al 5%). La tasa de goteo se debe ajustar para garantizar un flujo de 0.25mg de este producto por hora, durante las 12 horas que dura la infusión.

Para el tratamiento de hemorragia severa aguda del tracto gastrointestinal superior, incluyendo de várices esofágicas, se recomienda iniciar con una inyección intravenosa lenta de 0.25mg (reconstituida con 1ml de solución salina) de este producto como dosis de carga, luego inmediatamente seguido por una infusión intravenosa a una tasa de 0.25mg/hora por 12 horas. Cuando el intervalo entre las 2 infusiones es más de 3-5 minutos, se recomienda una inyección adicional intravenosa lenta de 0.25mg para asegurar un tratamiento continuo. Una vez que ha cesado la hemorragia (usualmente entre las 12 y las 24 horas), el tratamiento debe continuarse por 48-72 horas para evitar nueva hemorragia. El tratamiento hasta 120 horas se ha realizado usualmente en esta indicación.

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, así:

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación

Dosis y administración

Administración intravenosa (inyección intravenosa o gotas intravenosas): La Somatostatina se administra vía intravenosa, mediante inyección de bolo lento (3-5min) de 0.25mg o mediante infusión continua a una tasa de 0.25mg/hora (equivalente a aproximadamente 0.0035mg/kg peso corporal/horas).

El polvo liofilizado se debe reconstituir con 1ml de solución salina fisiológica inmediatamente antes del uso.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para infusión continua, 3mg de este producto deben utilizarse para preparar una infusión que pueda ser utilizada por 12 horas (El solvente puede ser solución salina o inyección de dextrosa al 5%). La tasa de goteo se debe ajustar para garantizar un flujo de 0.25mg de este producto por hora, durante las 12 horas que dura la infusión.

Para el tratamiento de hemorragia severa aguda del tracto gastrointestinal superior, incluyendo de várices esofágicas, se recomienda iniciar con una inyección intravenosa lenta de 0.25mg (reconstituida con 1ml de solución salina) de este producto como dosis de carga, luego inmediatamente seguido por una infusión intravenosa a una tasa de 0.25mg/hora por 12 horas. Cuando el intervalo entre las 2 infusiones es más de 3-5 minutos, se recomienda una inyección adicional intravenosa lenta de 0.25mg para asegurar un tratamiento continuo.

Una vez que ha cesado la hemorragia (usualmente entre las 12 y las 24 horas), el tratamiento debe continuarse por 48-72 horas para evitar nueva hemorragia.

El tratamiento hasta 120 horas se ha realizado usualmente en esta indicación.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2 por ser este el documento allegado en la información.

3.1.9.5 ZOLOF TABLETAS 50 MG

Expediente : 37054
Radicado : 20191173442 / 20211174253
Fecha : 30/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sertralina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones

Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.

Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años

Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).

Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia

Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).

Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.

El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado

El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado

Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) : se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), trastornos neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) se han informado casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamentos imao, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible imao no-selectivo) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Cambio de tratamiento de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) o medicamentos antidepresivos o antiobsesivos a sertralina: la experiencia clínica

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



controlada en relación al tiempo óptimo de cambio de los isrs, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. En esta situación, debe realizarse un juicio clínico cuidadoso y prudente, particularmente cuando se proceda a cambiar un medicamento de acción prolongada, como la fluoxetina.

Otros fármacos serotoninérgicos, por ejemplo, triptófano, fenfluramina y agonistas 5-HT: la administración conjunta de sertralina con otros medicamentos que potencian los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, tales como triptófano, fenfluramina, agonistas 5-HT o el medicamento a base de plantas, hierba de san Juan (*hypericum perforatum*), se ha de realizar con precaución y se ha de evitar siempre que sea posible, debido a una posible interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/torsade de pointes (TdP) : se han notificado casos de prolongación del QTc y torsade de pointes (TdP) durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de las notificaciones tuvieron lugar en pacientes con otros factores de riesgo para la prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para la prolongación del QTc.

Activación de hipomanía o manía: se han notificado casos de aparición de síntomas de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes tratados con medicamentos antidepresivos y antiobsesivos comercializados, incluyendo sertralina. Por tanto, sertralina se ha de utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía. Estos pacientes deben de ser cuidadosamente vigilados por su médico. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que entre en una fase de manía.

Esquizofrenia : los síntomas psicóticos pueden llegar a agravarse en pacientes con esquizofrenia.

Convulsiones : pueden aparecer convulsiones durante el tratamiento con sertralina por lo que se debe evitar su administración en pacientes con epilepsia inestable, y en los pacientes con epilepsia controlada se deberá realizar un cuidadoso seguimiento. Se debe interrumpir el tratamiento con sertralina en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Suicidio/ideación suicida/intento de suicidio o empeoramiento clínico: la depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, auto-agresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados hasta que se obtenga dicha mejoría. La experiencia clínica indica que, en general, el riesgo de suicidio puede aumentar en los primeros estadios de la recuperación. Sertralina también se prescribe en otros trastornos psiquiátricos que, en ocasiones, pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos trastornos pueden presentarse conjuntamente con el trastorno de depresión mayor. Por tanto, en los pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para los pacientes con trastornos de depresión mayor. Los pacientes con antecedentes de comportamiento suicida, o aquellos que presenten un grado

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



significativo de ideas suicidas previas al inicio del tratamiento, son los que muestran mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y por lo tanto deben ser muy cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con medicamentos antidepresivos, controlados con placebo, en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, ha mostrado un riesgo mayor de conducta suicida en pacientes menores de 25 años tratados con antidepresivos que con placebo. Se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento, particularmente a aquellos de alto riesgo, especialmente en las fases iniciales del tratamiento y después de cambios en la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamientos suicidas, o cambios en la conducta del paciente, y buscar atención médica inmediata si se presentan estos síntomas.

Población pediátrica : sertralina no debe utilizarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, excepto en los pacientes de 6 a 17 años con trastorno obsesivo compulsivo. Los comportamientos relacionados con el suicidio (intentos e ideas de suicidio), y la hostilidad (mayoritariamente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) fueron observados con mayor frecuencia en ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. No obstante, si por una necesidad clínica se decidiese iniciar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente monitorizado para detectar la aparición de síntomas de suicidio. Además, sólo se encuentra disponible una evidencia clínica limitada relativa a datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes incluyendo efectos sobre el crecimiento, la madurez sexual y el desarrollo cognitivo y conductual. Se han notificado unos pocos casos de crecimiento retardado y pubertad retrasada en la post-comercialización. La relevancia clínica y la causalidad no están aún claras. Los médicos han de vigilar a los pacientes pediátricos durante tratamientos a largo plazo para detectar posibles anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Sangrado anormal/hemorragia: se han notificado casos de hemorragias anormales durante el tratamiento con isrs, incluyendo hemorragias cutáneas (equimosis y púrpura) y otros acontecimientos hemorrágicos tales como hemorragia gastrointestinal o ginecológica, incluyendo hemorragias mortales. Por tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con isrs, y en especial en aquellos que usan concomitantemente otros medicamentos que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo: anticoagulantes, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia: puede aparecer hiponatremia a consecuencia del tratamiento con isrs o isrn, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser consecuencia de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (siadh). Se han notificado casos de niveles de sodio inferiores a 110 mmol/l. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de desarrollar hiponatremia cuando son tratados con isrs y isrn. También pueden tener un mayor riesgo los pacientes que toman diuréticos o aquellos que

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



por otras circunstancias tienen un menor volumen intravascular (ver uso en pacientes de edad avanzada). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con sertralina y se establecerán las intervenciones médicas apropiadas. Los signos y síntomas de la hiponatremia incluyen cefalea, dificultad en la concentración, alteración de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más graves y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, parada respiratoria y muerte.

Fracturas óseas : los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Síntomas de retirada observados al suspender el tratamiento con sertralina: cuando se suspende el tratamiento es frecuente que aparezcan síntomas de retirada, particularmente si la suspensión del tratamiento se realiza de forma brusca. En los ensayos clínicos la incidencia de reacciones de retirada notificadas, entre los pacientes tratados con sertralina, fue del 23% en aquellos que suspendieron el tratamiento con sertralina comparado con el 12% en aquellos que continuaron recibiendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de aparición de síntomas de retirada puede depender de varios factores entre los que se encuentran la duración y la dosis del tratamiento, y el ritmo de reducción de dosis. Las reacciones notificadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblor y cefalea. Generalmente estos síntomas son leves o moderados, sin embargo en algunos pacientes pueden ser graves. Estos síntomas suelen presentarse durante los primeros días de discontinuación del tratamiento aunque se han notificado en raras ocasiones casos de pacientes en los que han aparecido estos síntomas tras olvidar una dosis de forma inadvertida. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos pacientes su duración se puede prolongar (2-3 meses o más). Por tanto se aconseja que al suspender el tratamiento, se reduzca gradualmente la dosis de sertralina durante un periodo de varias semanas o incluso meses de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Acatisia/ inquietud psicomotora : el uso de sertralina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse, a menudo acompañada por una incapacidad para permanecer sentado o de pie. Es más probable que esto suceda durante las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollen estos síntomas, puede ser perjudicial un incremento de la dosis.

Insuficiencia hepática : sertralina se metaboliza ampliamente por el hígado. Un estudio farmacocinético de dosis múltiples en sujetos con cirrosis leve estable demostró una prolongación de la semivida de eliminación y una auc y cmax aproximadamente tres veces mayores en estos pacientes en comparación con sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a proteínas plasmáticas observada entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe realizarse con precaución. Si

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sertralina se administra a pacientes con insuficiencia hepática, debe considerarse una reducción de la dosis o de la frecuencia de administración. No se debe utilizar sertralina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal : sertralina se metaboliza ampliamente en el hígado, y la excreción de fármaco inalterado en orina es una vía de eliminación poco importante. En estudios con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min), o con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina 10-29 ml/min), los parámetros farmacocinéticos tras la administración de dosis múltiples (auc₀₋₂₄ o c_{max}) no se diferenciaron de forma significativa respecto a los controles. No es necesario realizar ajuste de la dosis de sertralina en función del grado de insuficiencia renal.

Uso en pacientes de edad avanzada: más de 700 pacientes de edad avanzada (> 65 años) han participado en ensayos clínicos. El perfil y la incidencia de reacciones adversas en los ancianos fue similar al de los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los isrs o isrn, incluyendo sertralina, se han asociado con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, los cuales pueden tener un mayor riesgo de presentar este acontecimiento adverso.

Diabetes: casos de diabetes mellitus de nueva aparición han sido reportados en pacientes que reciben isrs, incluyendo sertralina. En pacientes con diabetes, el tratamiento con un isrs puede alterar el control glucémico (hiperglicemia o hipoglicemia). Puede ser necesario el ajuste de dosis de insulina y/ o del hipoglucemiante oral.

Zumo de pomelo: no se recomienda la administración de sertralina con zumo de pomelo.

Interferencia con pruebas de detección de orina: se han notificado falsos positivos en los inmunoensayos de orina para benzodiazepinas en pacientes que estaban tomando sertralina. Esto es debido a la falta de especificidad de las pruebas realizadas. Se pueden esperar falsos positivos en las pruebas durante varios días después de haber discontinuado el tratamiento con sertralina. Las pruebas confirmatorias como la cromatografía de gases o la espectrometría de masas podrán distinguir sertralina de las benzodiacepinas.

Glaucoma de ángulo cerrado: los isrs incluyendo sertralina pueden tener un efecto sobre el tamaño de la pupila dando lugar a midriasis. Este efecto midriático tiene la capacidad de estrechar el ángulo de la visión dando lugar a un aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo cerrado, especialmente en pacientes con mayor predisposición. Por lo tanto, sertralina ha de tomarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o con historial de glaucoma.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: no se dispone de estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Sin embargo, una cantidad importante de datos no revelaron que hubiese evidencia de malformaciones congénitas inducidas por sertralina. Estudios en animales muestran

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



evidencia de efectos sobre la reproducción, debidos probablemente a la toxicidad materna causada por la acción farmacodinámica del compuesto y/o la acción farmacodinámica directa del compuesto sobre el feto. Se ha notificado que la utilización de sertralina durante el embarazo causa síntomas, compatibles con las reacciones de retirada, en algunos neonatos, cuyas madres habían estado en tratamiento con sertralina.

Este fenómeno se ha observado también con otros antidepresivos isrs. No se recomienda el tratamiento con sertralina durante el embarazo, a menos que la situación clínica de la madre sea tal, que los beneficios esperados del tratamiento superen los riesgos potenciales. Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina. Se debe vigilar a los neonatos si la madre continúa el tratamiento con sertralina en las últimas etapas del embarazo, en particular en el tercer trimestre. Pueden aparecer los siguientes síntomas en los neonatos tras la utilización de sertralina por parte de la madre en las últimas etapas del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, problemas de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonía, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas se pueden deber tanto a efectos serotoninérgicos como a síntomas de retirada. En la mayoría de los casos las complicaciones comienzan inmediatamente o al poco tiempo (<24 horas) después del parto. Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el uso de isrs durante el embarazo, en particular durante la etapa final del mismo, puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal (hppn). El riesgo observado fue aproximadamente de 5 casos por cada 1000 embarazos. En la población general ocurren de 1 a 2 casos de hppn por cada 1000 embarazos.

Lactancia: los datos publicados en relación a los niveles de sertralina en la leche materna muestran que pequeñas cantidades de sertralina y de su metabolito n-desmetilsertralina se excretan en la leche. Generalmente, se hallaron niveles no significativos en muestras plasmáticas de niños, con la excepción de un niño con niveles plasmáticos alrededor del 50% de los niveles maternos (pero sin un efecto notorio en la salud de este niño). Hasta el momento, no se han notificado reacciones adversas en niños amamantados por madres que toman sertralina; no obstante, no se puede excluir el riesgo. No se recomienda el uso de sertralina en mujeres durante el periodo de lactancia, a menos que a juicio del médico, los beneficios superen los riesgos.

Fertilidad: los datos en animales no mostraron un efecto de sertralina sobre los parámetros de fertilidad. Los casos notificados con algunos isrs en humanos han mostrado que el efecto sobre la calidad del espermatozoides es reversible. No se ha observado impacto sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas los estudios de farmacología clínica han demostrado que sertralina no tiene efectos sobre la función psicomotora. Sin embargo, puesto que los medicamentos psicótropos pueden alterar la capacidad física o mental requerida para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas, como la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



conducción de vehículos o el uso de maquinaria, se debe advertir al paciente a este respecto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. .2021006032 emitido mediante Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.31, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Inserto basada en CDS versión 23.0 de 09Jul2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211174253
- Información para prescribir basada en basada en CDS versión 23.0 de 09 Julio del 2019 allegado mediante radicado No. 20191173442

Indicaciones

- Tratamiento de la depresión mayor en mayores de 18 años.
 - Tratamiento de los síntomas de depresión, incluida depresión acompañada de síntomas de ansiedad, en mayores de 18 años.
 - Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
 - Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
 - Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
 - Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
 - Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial.
- Nueva dosificación

Posología y método de administración

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La sertralina en tabletas se puede administrar con o sin alimentos.

Tratamiento inicial

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales

Depresión, TOC, trastorno de pánico y TEPT – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Mantenimiento – La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia Renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de (2020), numeral 3.1.9.31., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el uso de agentes antidepresivos debe reservarse para pacientes con depresión mayor (con o sin síntomas de ansiedad), indicación ya aprobada para el producto y que aparece en el registro. La indicación de *“Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años”*, como la solicita el interesado podría favorecer el uso inadecuado del fármaco, dado que no toda situación depresiva/ansiosa requiere manejo farmacológico con antidepresivos.

El argumento esgrimido por el interesado en relación con los síntomas de ansiedad con características de miedo y de ansiedad extrema y otros trastornos del comportamiento, no desvirtúa el concepto de la Sala en cuanto a la asociación con el componente depresivo, teniendo en cuenta que el asunto de debate es sobre los síntomas de depresión y no de la ansiedad.

Por lo tanto, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.9.3 y recomienda negar la solicitud del interesado.

3.1.9.6 CARBIDOPA X 25 MG Y LEVODOPA X 250 MG

Expediente : 1980397
Radicado : 20211176460
Fecha : 01/09/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene carbidopa 25 mg, levodopa 250. mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Antiparkinsoniano.

Contraindicaciones

Pacientes con desórdenes psicóticos severos, glaucoma, embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con daño cardiovascular, endocrino, hepático, pulmonar o renal o con historia de úlcera gastroduodenal.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto versión CO_CARBIDOPA LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021
- Información para prescribir versión CO_CARBIDOPA LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PI_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021

Nueva Dosificación

Posología

La dosis óptima diaria de carbidopa/levodopa se tiene que determinar por medio de una titulación cuidadosa para cada paciente. Carbidopa/levodopa se presenta en proporciones: 1:10 de carbidopa a levodopa en carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas.

Aconseje al paciente/cuidador que no aplique demasiada fuerza al extraer los tabletas del blíster. Si el comprimido se rompe al sacarlo del blíster, solo se debe utilizar si se puede tomar la dosis completa. Si no se puede, los trozos del comprimido roto se deben desechar y utilizar otro comprimido del blíster.

La administración de solamente una parte de la dosis puede dar lugar al empeoramiento de los síntomas.

Consideraciones generales

Se pueden administrar tabletas de las dos proporciones por separado o combinadas, según sea necesario para aportar la dosis óptima.

Algunos pacientes que reciben dosis bajas de carbidopa/levodopa pueden requerir una proporción de carbidopa relativamente más alta. En tales pacientes, carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletas se puede administrar con o sin carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas hasta obtener la proporción que aporte el mayor beneficio clínico.

Los estudios demuestran que la dopa- descarboxilasa periférica se satura por carbidopa a una dosis de entre 70 a 100 mg al día, aproximadamente. Los pacientes que reciben menos de esta cantidad de carbidopa tienen más probabilidad de experimentar náuseas y vómitos. Los pacientes que requieren solamente dosis bajas de levodopa, por ejemplo, menos de

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



700 mg al día administrados en proporción 1:10, pueden recibir dosis de carbidopa que, teóricamente, no saturan la dopa-descarboxilasa periférica.

Carbidopa/levodopa puede ser útil en estos pacientes, especialmente si tienen náuseas y vómitos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar con otros medicamentos antiparkinsonianos, diferentes de levodopa sola, aunque es posible que se deba ajustar la dosis.

Debido a que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa sola, se debe controlar estrechamente a los pacientes durante el período de titulación de la dosis. Específicamente, los movimientos involuntarios ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa. La aparición de movimientos involuntarios puede requerir una reducción de la dosis. El blefaroespasma puede considerarse como un indicio precoz de exceso de dosis en algunos pacientes.

Dosis de inicio

Pacientes no tratados con levodopa

Para pacientes que empiezan el tratamiento con Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas, la dosis inicial es de medio comprimido una o dos veces al día. Sin embargo, esto puede no proporcionar la cantidad óptima de carbidopa que necesitan muchos pacientes. Si es necesario, se puede aumentar medio comprimido al día o en días alternos hasta que se obtenga una respuesta óptima.

Se han observado respuestas en un día, y en algunas ocasiones tras una sola dosis. Normalmente se alcanzan dosis totalmente efectivas en siete días en comparación a las semanas o meses con levodopa sola.

Pacientes tratados con levodopa

Levodopa se debe suspender al menos 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa (24 horas para las preparaciones de liberación prolongada de levodopa). Se debe iniciar el tratamiento con Carbidopa/levodopa de forma que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosis diaria previa de levodopa.

En el caso de los pacientes que reciben menos de 1.500 mg de levodopa diarios, se debe comenzar con un comprimido de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos tres o cuatro veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente.



En el caso de los pacientes que reciben más de 1.500 mg diarios de levodopa, se debe comenzar con un comprimido de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos tres o cuatro veces al día.

Dosis de mantenimiento

El tratamiento se debe individualizar y ajustar a la respuesta terapéutica deseada. La mayoría de los pacientes se pueden mantener con tres a seis comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos al día en dosis divididas. Para una óptima inhibición de la decarboxilación extracerebral de levodopa, se debe administrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa diarios. Cuando se requiera más levodopa, se puede aumentar la dosis de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos, en medio o un comprimido, administrado a diario o en días alternos, hasta un máximo de ocho comprimidos diarios.

Dosis máxima recomendada

La dosis máxima diaria no debe exceder de ocho comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos (2.000 mg de levodopa y 200 mg de carbidopa) o Carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos, puesto que la experiencia con dosis totales diarias de carbidopa superiores a 200 mg es limitada. Para un paciente que pese 70 kg esta dosis representa aproximadamente 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento. Glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia. Los inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) están contraindicados para utilizarse con carbidopa/levodopa. Estos inhibidores deben suspenderse mínimo dos semanas antes de iniciar la terapia con carbidopa/levodopa.

carbidopa/levodopa puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada del fabricante de un inhibidor MAO con selectividad para el MAO tipo B (por ejemplo, HCl de selegilina). Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, carbidopa/levodopa no puede ser utilizado en pacientes con lesiones de piel sin diagnóstico o historia de melanoma.

Pacientes menores de 18 años.

Precauciones: Pacientes con desórdenes psíquicos. Glaucoma de ángulo abierto. Administrar con precaución a pacientes con daño cardiovascular, endocrino, hepático,

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pulmonar o renal, o con historia de úlcera gastroduodenal. En pacientes que reciben Levodopa debe ajustarse la dosis.

No debe ser utilizado en pacientes en embarazo y lactancia levodopa 250 MG carbidopa 25 MG debe usarse con gran precaución en pacientes con hipertiroidismo severo, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia), feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales, bronquiales y pulmonares severas, hematopoyesis severamente comprometida, psicosis severa, melanoma y lesiones de la piel que sugieran melanoma.

Nuevas precauciones y advertencias

Carbidopa/levodopa no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar a pacientes que ya están en tratamiento con levodopa sola; sin embargo, si se va a administrar Carbidopa/levodopa, la administración de levodopa sola se debe suspender 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa.

Carbidopa/levodopa se debe administrar a una dosis que proporcione aproximadamente un 20 % de la dosis previa de levodopa.

En pacientes previamente tratados con levodopa sola, pueden aparecer discinesias porque la carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y, por ello, se forme más dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis.

Como sucede con levodopa, Carbidopa/levodopa puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral después de la administración de levodopa. La aparición de estos síntomas puede requerir una reducción de la dosis.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por el posible desarrollo de depresión con tendencias suicidas concomitantes. Los pacientes con psicosis o con antecedentes de psicosis se deben tratar con precaución (ver sección Posología y forma de administración).

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos y Carbidopa/levodopa (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, insuficiencia renal, enfermedad endocrina o insuficiencia hepática, o con historia de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal alta) o de convulsiones.

Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución a pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, que presentan arritmias residuales auriculares, nodales o ventriculares. Se debe monitorizar la función cardíaca especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con Carbidopa/levodopa, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada antes del tratamiento y se asegure un control riguroso de la presión intraocular durante el tratamiento. El síndrome de desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que provoca el uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes del inicio del tratamiento, se debe advertir del riesgo potencial de desarrollar SDD a pacientes y cuidadores.

Trastornos del control de los impulsos

Se debe vigilar regularmente el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben estar familiarizados con los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluyendo juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva que pueden ocurrir en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa. Se recomienda revisar el tratamiento si se desarrollan dichos síntomas.

Se ha notificado un complejo de síntomas que asemeja el síndrome neuroléptico maligno, que incluyen rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumento de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando se interrumpe la administración de agentes antiparkinsonianos bruscamente. Por tanto se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando la dosis de Carbidopa/levodopa se reduzca de un modo brusco o se interrumpa, especialmente si los pacientes están siendo tratados con neurolépticos.

Como con levodopa, se recomienda la realización de evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Carbidopa/levodopa se debe continuar mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicación por vía oral. Si se interrumpe el tratamiento temporalmente (se suspende la noche anterior y luego se reinstaura), se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente vuelva a ser capaz de tomar medicación por vía oral.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con levodopa se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios repentinos de sueño. Muy raramente se han notificado episodios repentinos de sueño en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advirtiera y sin que ello fuera precedido por señales de aviso (ver sección Conducción y uso de máquinas).

Melanoma: Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja a los prescriptores y pacientes, controlar de forma regular y frecuente los melanomas cuando se utilice Carbidopa/levodopa para alguna indicación. Lo ideal sería que personas debidamente cualificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica, y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas que se producen frecuentemente en pacientes en tratamiento con Carbidopa/levodopa son las debidas a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Estas reacciones pueden ser reducidas, habitualmente, disminuyendo la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias, como movimientos coreiformes, distónicos y otros tipos de movimientos involuntarios, y náuseas. La presencia de sacudidas musculares y blefaroespasma se pueden tomar como un indicio precoz para considerar una reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la comercialización incluyen:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): melanoma maligno (ver sección Contraindicaciones).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:
angioedema.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, aumento o pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos: episodios psicóticos incluyendo ideas delirantes, alucinaciones e idea paranoide, depresión con o sin tendencias suicidas, pesadillas, agitación, desorientación, insomnio, ansiedad, euforia, bruxismo, confusión, libido aumentada, juego patológico, hipersexualidad, síndrome de disregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

Síndrome de desregularización de dopamina SDD (frecuencia no conocida): es un trastorno adictivo que se observa en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de uso indebido de fármacos dopaminérgicos por encima de las dosis adecuado para controlar los síntomas motores, que en algunos casos pueden resultar en discinesias graves (ver sección Advertencias / Precauciones).

Trastornos del control de los impulsos: En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo), ataxia, entumecimiento, activación del síndrome de Horner latente, aumento del temblor de las manos, episodios bradiquinéticos (fenómenos on-off), parestesias, sabor amargo, corea, mareos, discinesia, distonía, trastornos y movimientos extrapiramidales, desvanecimientos, cefalea, sensación de estimulación, síncope, demencia, convulsiones, disminución de la agudeza mental. El tratamiento con levodopa puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.

Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, midriasis, crisis oculógiras.

Trastornos cardiacos: irregularidades cardiacas y/o palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, hipertensión, flebitis, rubefacción, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, ronquera, alteración del ritmo respiratorio, hipo.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, dispepsia, disfagia, dolor abdominal y molestias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



digestivas, estreñimiento, flatulencia, sensación de quemazón en la lengua, boca seca, sialorrea.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria, prurito, alopecia, rash, sudoración oscura y de mal color, aumento de la sudoración, púrpura de Schönlein-Henoch.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, sacudidas musculares, trismo.

Trastornos renales y urinarios: orina oscura, retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general, dolor torácico, astenia, marcha anormal, debilidad, edema, fatiga.

Exploraciones complementarias: Se han producido anomalías en varias pruebas de laboratorio cuando se administra carbidopa- levodopa. Estas anomalías incluyen elevaciones de las pruebas de función hepática, pruebas tales como fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), lactato deshidrogenasa, bilirrubina, nitrógeno uréico en sangre, creatinina, ácido úrico y test de Coombs positivo.

Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, hematocrito, aumento de glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en orina.

La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se pueden obtener resultados falsos negativos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: caídas.

Nuevas Interacciones

Se debe tener cuidado cuando se administren los siguientes medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa.

Agentes antihipertensivos

Se han notificado episodios de hipotensión postural sintomática al administrar Carbidopa/levodopa con algunos medicamentos antihipertensivos. La administración conjunta de levodopa con metildopa potencia los efectos antiparkinsonianos e hipotensores.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración de levodopa junto con clonidina produce una disminución del efecto de la levodopa por una reducción de la liberación de dopamina. Por lo tanto, cuando se empiece el tratamiento con Carbidopa/levodopa, se pueden requerir ajustes de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Antidepresivos

La administración conjunta de levodopa junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivos produce crisis hipertensivas graves por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). La administración de Carbidopa/levodopa junto con antidepresivos tricíclicos produce aumento de la acción de éstos. Esta administración conjunta puede también provocar la aparición de hipertensión y discinesias.

Se ha notificado raramente la aparición de alucinaciones cuando se administra conjuntamente carbidopa-levodopa y paroxetina, que desaparecieron inmediatamente después de la interrupción de la administración de paroxetina.

Hierro

Existen estudios que demuestran una disminución en la biodisponibilidad de carbidopa y/o levodopa cuando se administra conjuntamente con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

Antipsicóticos

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (tales como fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida, pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha notificado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson se han revertido con la administración de fenitoína y papaverina. Los pacientes que tomen estos medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa deben ser vigilados estrechamente por si hay pérdida de la respuesta terapéutica.

Otros medicamentos

La administración conjunta de medicamentos con propiedades anticolinérgicas junto con Carbidopa/levodopa puede resultar en un aumento de la toxicidad a nivel del SNC. Así mismo, estos medicamentos anticolinérgicos pueden retrasar significativamente el vaciado gástrico, lo cual interfiere con la absorción de la levodopa en el intestino delgado y retrasan o disminuyen su eficacia.

No se recomienda la administración de Carbidopa/levodopa con agentes que producen la depleción de la dopamina (por ejemplo, reserpina y tetrabenazina) o de otros medicamentos que se sabe que producen la depleción de las reservas de monoaminas.

El tratamiento conjunto de carbidopa-levodopa con selegilina puede estar asociado con hipotensión ortostática grave no atribuible a carbidopa- levodopa sola.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Otras formas de interacción

La levodopa se absorbe principalmente en el intestino delgado a través de un mecanismo de transporte por el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta. Por lo tanto, una dieta alta en proteínas puede disminuir el efecto terapéutico de la levodopa, mientras que una dieta pobre en proteínas o la administración oral de levodopa en ayunas puede potenciar su efecto terapéutico. Carbidopa/levodopa se puede administrar a los pacientes con enfermedad de Parkinson que estén tomando preparados multivitamínicos que contienen piridoxina (Vitamina B6).

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

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva Dosificación

Posología

La dosis óptima diaria de carbidopa/levodopa se tiene que determinar por medio de una titulación cuidadosa para cada paciente. Carbidopa/levodopa se presenta en proporciones: 1:10 de carbidopa a levodopa en carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas.

Aconseje al paciente/cuidador que no aplique demasiada fuerza al extraer los tabletas del blíster. Si el comprimido se rompe al sacarlo del blíster, solo se debe utilizar si se puede tomar la dosis completa. Si no se puede, los trozos del comprimido roto se deben desechar y utilizar otro comprimido del blíster.

La administración de solamente una parte de la dosis puede dar lugar al empeoramiento de los síntomas.

Consideraciones generales

Se pueden administrar tabletas de las dos proporciones por separado o combinadas, según sea necesario para aportar la dosis óptima.

Algunos pacientes que reciben dosis bajas de carbidopa/levodopa pueden requerir una proporción de carbidopa relativamente más alta. En tales pacientes,

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg tabletas se puede administrar con o sin carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas hasta obtener la proporción que aporte el mayor beneficio clínico.

Los estudios demuestran que la dopa- descarboxilasa periférica se satura por carbidopa a una dosis de entre 70 a 100 mg al día, aproximadamente. Los pacientes que reciben menos de esta cantidad de carbidopa tienen más probabilidad de experimentar náuseas y vómitos. Los pacientes que requieren solamente dosis bajas de levodopa, por ejemplo, menos de 700 mg al día administrados en proporción 1:10, pueden recibir dosis de carbidopa que, teóricamente, no saturan la dopa- descarboxilasa periférica.

Carbidopa/levodopa puede ser útil en estos pacientes, especialmente si tienen náuseas y vómitos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar con otros medicamentos antiparkinsonianos, diferentes de levodopa sola, aunque es posible que se deba ajustar la dosis.

Debido a que tanto la respuesta terapéutica como las reacciones adversas ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa sola, se debe controlar estrechamente a los pacientes durante el período de titulación de la dosis. Específicamente, los movimientos involuntarios ocurren más rápidamente con Carbidopa/levodopa que con levodopa. La aparición de movimientos involuntarios puede requerir una reducción de la dosis. El blefaroespasma puede considerarse como un indicio precoz de exceso de dosis en algunos pacientes.

Dosis de inicio

Pacientes no tratados con levodopa

Para pacientes que empiezan el tratamiento con Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg tabletas, la dosis inicial es de medio comprimido una o dos veces al día. Sin embargo, esto puede no proporcionar la cantidad óptima de carbidopa que necesitan muchos pacientes. Si es necesario, se puede aumentar medio comprimido al día o en días alternos hasta que se obtenga una respuesta óptima.

Se han observado respuestas en un día, y en algunas ocasiones tras una sola dosis. Normalmente se alcanzan dosis totalmente efectivas en siete días en comparación a las semanas o meses con levodopa sola.

Pacientes tratados con levodopa

Levodopa se debe suspender al menos 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa (24 horas para las preparaciones de liberación prolongada de

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



levodopa). Se debe iniciar el tratamiento con Carbidopa/levodopa de forma que proporcione aproximadamente el 20 % de la dosis diaria previa de levodopa.

En el caso de los pacientes que reciben menos de 1.500 mg de levodopa diarios, se debe comenzar con un comprimido de carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos tres o cuatro veces al día, dependiendo de las necesidades del paciente.

En el caso de los pacientes que reciben más de 1.500 mg diarios de levodopa, se debe comenzar con un comprimido de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos tres o cuatro veces al día.

Dosis de mantenimiento

El tratamiento se debe individualizar y ajustar a la respuesta terapéutica deseada. La mayoría de los pacientes se pueden mantener con tres a seis comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos al día en dosis divididas. Para una óptima inhibición de la decarboxilación extracerebral de levodopa, se debe administrar al menos 70 a 100 mg de carbidopa diarios. Cuando se requiera más levodopa, se puede aumentar la dosis de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos, en medio o un comprimido, administrado a diario o en días alternos, hasta un máximo de ocho comprimidos diarios.

Dosis máxima recomendada

La dosis máxima diaria no debe exceder de ocho comprimidos de Carbidopa/levodopa 25 mg/250 mg comprimidos (2.000 mg de levodopa y 200 mg de carbidopa) o Carbidopa/levodopa 25 mg/100 mg comprimidos, puesto que la experiencia con dosis totales diarias de carbidopa superiores a 200 mg es limitada. Para un paciente que pese 70 kg esta dosis representa aproximadamente 3 mg/kg de carbidopa y 30 mg/kg de levodopa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento. Glaucoma de ángulo estrecho. Embarazo y lactancia. Los inhibidores no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO) están contraindicados para utilizarse con carbidopa/levodopa. Estos inhibidores deben suspenderse mínimo dos semanas antes de iniciar la terapia con carbidopa/levodopa.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



carbidopa/levodopa puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada del fabricante de un inhibidor MAO con selectividad para el MAO tipo B (por ejemplo, HCl de selegilina). Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, carbidopa/levodopa no puede ser utilizado en pacientes con lesiones de piel sin diagnóstico o historia de melanoma.

Pacientes menores de 18 años.

Precauciones: Pacientes con desórdenes psíquicos. Glaucoma de ángulo abierto. Administrar con precaución a pacientes con daño cardiovascular, endocrino, hepático, pulmonar o renal, o con historia de úlcera gastroduodenal. En pacientes que reciben Levodopa debe ajustarse la dosis.

No debe ser utilizado en pacientes en embarazo y lactancia levodopa 250 MG carbidopa 25 MG debe usarse con gran precaución en pacientes con hipertiroidismo severo, frecuencia cardíaca aumentada (taquicardia), feocromocitoma, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales, bronquiales y pulmonares severas, hematopoyesis severamente comprometida, psicosis severa, melanoma y lesiones de la piel que sugieran melanoma.

Nuevas precauciones y advertencias

Carbidopa/levodopa no está recomendado para el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por medicamentos.

Carbidopa/levodopa se puede administrar a pacientes que ya están en tratamiento con levodopa sola; sin embargo, si se va a administrar Carbidopa/levodopa, la administración de levodopa sola se debe suspender 12 horas antes de comenzar la administración de Carbidopa/levodopa.

Carbidopa/levodopa se debe administrar a una dosis que proporcione aproximadamente un 20 % de la dosis previa de levodopa.

En pacientes previamente tratados con levodopa sola, pueden aparecer discinesias porque la carbidopa permite que llegue más levodopa al cerebro y, por ello, se forme más dopamina. La aparición de discinesias puede requerir una reducción de la dosis.

Como sucede con levodopa, Carbidopa/levodopa puede causar movimientos involuntarios y trastornos mentales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estas reacciones se relacionan con un aumento de dopamina cerebral después de la administración de levodopa. La aparición de estos síntomas puede requerir una reducción de la dosis.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por el posible desarrollo de depresión con tendencias suicidas concomitantes. Los pacientes con psicosis o con antecedentes de psicosis se deben tratar con precaución (ver sección Posología y forma de administración).

Se deben tomar precauciones en caso de administración conjunta de medicamentos psicoactivos y Carbidopa/levodopa (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, insuficiencia renal, enfermedad endocrina o insuficiencia hepática, o con historia de úlcera péptica (debido a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal alta) o de convulsiones.

Carbidopa/levodopa se debe administrar con precaución a pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, que presentan arritmias residuales auriculares, nodales o ventriculares. Se debe monitorizar la función cardíaca especialmente durante el período inicial de ajuste de dosis.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto pueden ser tratados con Carbidopa/levodopa, siempre y cuando la presión intraocular esté bien controlada antes del tratamiento y se asegure un control riguroso de la presión intraocular durante el tratamiento.

El síndrome de desregulación de la dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que provoca el uso excesivo del producto, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes del inicio del tratamiento, se debe advertir del riesgo potencial de desarrollar SDD a pacientes y cuidadores.

Trastornos del control de los impulsos

Se debe vigilar regularmente el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben estar familiarizados con los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, incluyendo juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva que pueden ocurrir en los pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa. Se recomienda revisar el tratamiento si se desarrollan dichos síntomas.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha notificado un complejo de síntomas que asemeja el síndrome neuroléptico maligno, que incluyen rigidez muscular, temperatura corporal elevada, cambios mentales y aumento de la creatinina fosfoquinasa en suero, cuando se interrumpe la administración de agentes antiparkinsonianos bruscamente. Por tanto se debe vigilar estrechamente a los pacientes cuando la dosis de Carbidopa/levodopa se reduzca de un modo brusco o se interrumpa, especialmente si los pacientes están siendo tratados con neurolépticos.

Como con levodopa, se recomienda la realización de evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento a largo plazo.

Cuando se requiera anestesia general, el tratamiento con Carbidopa/levodopa se debe continuar mientras el paciente pueda tomar líquidos y medicación por vía oral. Si se interrumpe el tratamiento temporalmente (se suspende la noche anterior y luego se reinstaura), se debe administrar la dosis habitual tan pronto como el paciente vuelva a ser capaz de tomar medicación por vía oral.

El tratamiento con levodopa se ha asociado con la aparición de somnolencia y episodios repentinos de sueño. Muy raramente se han notificado episodios repentinos de sueño en el transcurso de actividades cotidianas, en ocasiones sin que el paciente lo advirtiera y sin que ello fuera precedido por señales de aviso (ver sección Conducción y uso de máquinas).

Melanoma: Estudios epidemiológicos han demostrado que pacientes con enfermedad de parkinson tienen un riesgo mayor (aproximadamente de 2 a 6 veces mayor) de desarrollar un melanoma que la población general. No está claro si el aumento del riesgo observado, es debido a la enfermedad de parkinson u a otros factores, como medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de parkinson.

Por las razones expuestas anteriormente, se aconseja a los prescriptores y pacientes, controlar de forma regular y frecuente los melanomas cuando se utilice Carbidopa/levodopa para alguna indicación. Lo ideal sería que personas debidamente calificadas fueran los que realizaran los exámenes periódicos de la piel (por ejemplo, dermatólogos).

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Carbidopa/levodopa en la población pediátrica, y por tanto no se recomienda su uso.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas que se producen frecuentemente en pacientes en tratamiento con Carbidopa/levodopa son las debidas a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Estas reacciones pueden ser reducidas, habitualmente, disminuyendo la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes son las discinesias, como movimientos coreiformes, distónicos y otros tipos de movimientos involuntarios, y náuseas. La presencia de sacudidas musculares y blefaroespasma se pueden tomar como un indicio precoz para considerar una reducción de la dosis.

Otras reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante la comercialización incluyen:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): melanoma maligno (ver sección Contraindicaciones).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, anemia hemolítica y no hemolítica, trombocitopenia, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico:
angioedema.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, aumento o pérdida de peso.

Trastornos psiquiátricos: episodios psicóticos incluyendo ideas delirantes, alucinaciones e idea paranoide, depresión con o sin tendencias suicidas, pesadillas, agitación, desorientación, insomnio, ansiedad, euforia, bruxismo, confusión, libido aumentada, juego patológico, hipersexualidad, síndrome de disregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

Síndrome de desregularización de dopamina SDD (frecuencia no conocida): es un trastorno adictivo que se observa en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de uso indebido de fármacos dopaminérgicos por encima de las dosis adecuado para controlar los síntomas motores, que en algunos casos pueden resultar en discinesias graves (ver sección Advertencias / Precauciones).

Trastornos del control de los impulsos: En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos y/o otros tratamientos dopaminérgicos que contienen levodopa, incluyendo Carbidopa/levodopa, puede darse juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones e ingesta compulsiva (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso: síndrome neuroléptico maligno (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo), ataxia, entumecimiento, activación del síndrome de Horner latente, aumento del temblor de las manos, episodios bradiquinéticos (fenómenos on-off), parestesias, sabor amargo, corea, mareos, discinesia, distonía, trastornos y movimientos extrapiramidales, desvanecimientos, cefalea, sensación de estimulación, síncope, demencia, convulsiones, disminución de la agudeza mental. El tratamiento con levodopa puede producir somnolencia y muy raramente ha sido asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios repentinos de sueño.

Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, midriasis, crisis oculógiras.

Trastornos cardiacos: irregularidades cardiacas y/o palpitaciones.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática, hipertensión, flebitis, rubefacción, sofocos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, ronquera, alteración del ritmo respiratorio, hipo.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas, hemorragia gastrointestinal, desarrollo de úlcera duodenal, diarrea, saliva oscura, dispepsia, disfagia, dolor abdominal y molestias digestivas, estreñimiento, flatulencia, sensación de quemazón en la lengua, boca seca, sialorrea.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: urticaria, prurito, alopecia, rash, sudoración oscura y de mal color, aumento de la sudoración, púrpura de Schönlein-Henoch.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambres musculares, sacudidas musculares, trismo.

Trastornos renales y urinarios: orina oscura, retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: priapismo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general, dolor torácico, astenia, marcha anormal, debilidad, edema, fatiga.

Exploraciones complementarias: Se han producido anomalías en varias pruebas de laboratorio cuando se administra carbidopa- levodopa. Estas anomalías incluyen



elevaciones de las pruebas de función hepática, pruebas tales como fosfatasa alcalina, SGOT (AST), SGPT (ALT), lactato deshidrogenasa, bilirrubina, nitrógeno uréico en sangre, creatinina, ácido úrico y test de Coombs positivo.

Se han notificado casos de disminución de hemoglobina, hematocrito, aumento de glucosa en suero, y leucocitos, bacterias y sangre en orina.

La administración de carbidopa-levodopa puede causar una reacción falsa positiva en cuerpos cetónicos en orina, cuando se utiliza una tira reactiva para la determinación de cetonuria. Esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. En los ensayos de glucosuria con el método de glucosa-oxidasa, se pueden obtener resultados falsos negativos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: caídas.

Nuevas Interacciones

Se debe tener cuidado cuando se administren los siguientes medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa.

Agentes antihipertensivos

Se han notificado episodios de hipotensión postural sintomática al administrar Carbidopa/levodopa con algunos medicamentos antihipertensivos. La administración conjunta de levodopa con metildopa potencia los efectos antiparkinsonianos e hipotensores. La administración de levodopa junto con clonidina produce una disminución del efecto de la levodopa por una reducción de la liberación de dopamina. Por lo tanto, cuando se empieza el tratamiento con Carbidopa/levodopa, se pueden requerir ajustes de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Antidepresivos

La administración conjunta de levodopa junto con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) no selectivos produce crisis hipertensivas graves por lo que su administración conjunta está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). La administración de Carbidopa/levodopa junto con antidepresivos tricíclicos produce aumento de la acción de éstos. Esta administración conjunta puede también provocar la aparición de hipertensión y discinesias.

Se ha notificado raramente la aparición de alucinaciones cuando se administra conjuntamente carbidopa-levodopa y paroxetina, que desaparecieron inmediatamente después de la interrupción de la administración de paroxetina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hierro

Existen estudios que demuestran una disminución en la biodisponibilidad de carbidopa y/o levodopa cuando se administra conjuntamente con sulfato ferroso o gluconato ferroso.

Antipsicóticos

Los antagonistas del receptor dopaminérgico D2 (tales como fenotiazinas, butirofenonas y risperidona) e isoniazida, pueden reducir los efectos terapéuticos de la levodopa. Se ha notificado que los efectos beneficiosos de la levodopa en la enfermedad de Parkinson se han revertido con la administración de fenitoína y papaverina. Los pacientes que tomen estos medicamentos conjuntamente con Carbidopa/levodopa deben ser vigilados estrechamente por si hay pérdida de la respuesta terapéutica.

Otros medicamentos

La administración conjunta de medicamentos con propiedades anticolinérgicas junto con Carbidopa/levodopa puede resultar en un aumento de la toxicidad a nivel del SNC. Así mismo, estos medicamentos anticolinérgicos pueden retrasar significativamente el vaciado gástrico, lo cual interfiere con la absorción de la levodopa en el intestino delgado y retrasan o disminuyen su eficacia.

No se recomienda la administración de Carbidopa/levodopa con agentes que producen la depleción de la dopamina (por ejemplo, reserpina y tetrabenazina) o de otros medicamentos que se sabe que producen la depleción de las reservas de monoaminas.

El tratamiento conjunto de carbidopa-levodopa con selegilina puede estar asociado con hipotensión ortostática grave no atribuible a carbidopa- levodopa sola.

Otras formas de interacción

La levodopa se absorbe principalmente en el intestino delgado a través de un mecanismo de transporte por el que pueden competir otros aminoácidos de la dieta. Por lo tanto, una dieta alta en proteínas puede disminuir el efecto terapéutico de la levodopa, mientras que una dieta pobre en proteínas o la administración oral de levodopa en ayunas puede potenciar su efecto terapéutico. Carbidopa/levodopa se puede administrar a los pacientes con enfermedad de Parkinson que estén tomando preparados multivitamínicos que contienen piridoxina (Vitamina B6).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CO_CARBIDOPA LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PIL_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021 y la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

información para prescribir versión CO_CARBIDOPA
LEVODOPA_TAB_25mg_250mg_PI_L Fecha de revisión: 26 de agosto 2021.

3.1.9.7 BUSCAPINA® COMPOSITUM NF GOTAS

Expediente : 41726
Radicado : 20201016956 / 20211179104
Fecha : 06/09/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada mL contiene 2 mg de N-butilbromuro de hioscina + 100 mg de acetaminofén (paracetamol)

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones

Analgesico, antiespasmodico

Contraindicaciones

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

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

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005507 emitido mediante Acta No. 2 de 2021 SEM numeral 3.1.9.7. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Interacciones
- Reacciones adversas
- Posología y grupo etario

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





- Información para prescribir versión CCDS V2.0-LRC-25-Jul-2019. Revisión Enero 2020 allegada mediante radicado No. 20211179104

Nueva dosificación

Administración y posología:

Se recomienda la siguiente dosificación:

Lactantes de 2 a 3 meses: 2 gotas por Kg de peso corporal (10 mg de Paracetamol y 0.2 mg de Butilbromuro de Hioscina). De dos hasta 4 veces por día.

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

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

Se recomienda la siguiente dosificación de acuerdo con la edad:

4-11 meses:	16 gotas hasta cuatro veces al día
12-23 meses:	24 gotas hasta cuatro veces al día
2-4 años:	32 gotas hasta cuatro veces al día
5-7 años:	48 gotas hasta cuatro veces al día
8-10 años:	64 gotas hasta cuatro veces al día

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

Nuevas contraindicaciones

Buscapina® Compositum NF Gotas está contraindicado en:

- Hipersensibilidad conocida al Butilbromuro de Hioscina o al Paracetamol, o a otros componentes del medicamento.
- Miastenia gravis.
- Estenosis mecánica en el tracto gastrointestinal.
- Íleo paralítico u obstructivo.
- Megacolon.
- Insuficiencia hepatocelular severa (Child - Pugh C)
- Taquicardia y taquiarritmia
- Glaucoma de ángulo cerrado no tratado.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Retención urinaria debido a una patología uretro- prostática u obstrucción en la salida de la vejiga, por ejemplo, hipertrófia prostática.
- Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática
- Obstrucción intestinal y apendicitis

En caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con un excipiente del producto (consulte la sección "Precauciones y Advertencias") el uso del producto está contraindicado.

Nuevas precauciones o advertencias

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

Para evitar una sobredosis, asegúrese de que cualquier otro medicamento tomado al mismo tiempo no contiene Paracetamol, uno de los componentes activos de Buscapina® Compositum NF Gotas. Se puede producir daño hepático si se excede la dosis recomendada de Paracetamol.

Adminístrese con precaución a pacientes con:

- Deficiencias de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
- Consumo crónico de alcohol, incluido el cese reciente del consumo de alcohol.
- Insuficiencia renal severa.
- Síndrome de Gilbert.
- Insuficiencia hepatocelular leve a moderada (Child - Pugh A/B).
- Reservas bajas de glutatión.

En tales casos, Buscapina® Compositum NF Gotas sólo debe utilizarse bajo supervisión médica y, si es necesario, reducir la dosis o los intervalos entre las administraciones individuales prolongadas.

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas cutáneas graves (RACG): Se han reportado reacciones cutáneas potencialmente mortales, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), con el uso de Buscapina® Compositum NF Gotas. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitoreados de cerca por reacciones cutáneas. Si ocurren síntomas o signos de SSJ y NET (p.e. erupción cutánea progresiva, a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa), los pacientes deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con Buscapina® Compositum NF Gotas y buscar ayuda médica.

Se recomienda precaución en pacientes con sensibilidad subyacente a la aspirina y/u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

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

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

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

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

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

Buscapina® Compositum NF Gotas contiene el excipiente metabisulfito sódico (E223), el cual en casos raros puede causar reacciones de hipersensibilidad severas y broncoespasmo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Nuevas Reacciones Adversas

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

Muy frecuentes	$\geq 10\%$;
Común	≥ 1 y $< 10\%$;
Poco frecuente	≥ 0.1 y $< 1\%$;
Raro	≥ 0.01 y $< 0.1\%$;
Muy raro	$< 0.01\%$;
Desconocido	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes sanguíneos y del sistema linfático:

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

Desórdenes del sistema inmune:

Poco frecuentes: Reacciones cutáneas, sudoración anormal.

Raro: Disminución de la presión arterial incluyendo shock.

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

Desórdenes cardíacos:

Raro: Taquicardia.

Desórdenes respiratorios torácicos y mediastinales:

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

Desórdenes de la piel y subcutáneos:

Muy raros: Eritema, urticaria, rash.

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

Desórdenes gastrointestinales:

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



vómitos, malestar estomacal.

Desórdenes hepatobiliares:

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

Desórdenes renales y urinarios:

Desconocido: Retención urinaria.

Nuevas interacciones

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

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

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

Los efectos taquicárdicos de los β -adrenérgicos pueden aumentarse por Buscapina® Compositum NF.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 2 de 2021, numeral 3.1.9.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser bajo condición de venta con prescripción facultativa por cuanto no cumple con algunos de los puntos (2, 4 y 8) de la Resolución 886 de 2004 en la que se adoptaron los criterios para la clasificación de los medicamentos para venta sin prescripción. En cuanto al grupo etario, la Sala recomienda aprobar el uso a partir de los 6 años de edad, debido a que no existen suficientes estudios que demuestren un adecuado balance beneficio/riesgo en niños por debajo de 6 años. Por lo anterior, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 2 de 2021, numeral 3.1.9.7.

Adicionalmente, la Sala aclara que el concepto emitido en el Acta 22 de 2021 SEM numeral 3.4.5 en cuanto a que el producto de la referencia N-butilbromuro de hioscina + 100 mg de acetaminofén (paracetamol) en solución oral debe ser de venta bajo “prescripción facultativa”.

La Sala informa que realizará una revisión de todos los productos con condición de venta “sin fórmula médica”, a la luz del estado del arte y la Resolución 886 de 2004, en la que se adoptaron los criterios para la clasificación de los medicamentos para venta sin prescripción.

3.1.9.8 **Norspan® 7 (5MCG/H)**
 Norspan® 7 (10MCG/H)
 Norspan® 7 (20MCG/H)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Expediente : 20081187 / 20081185 / 20076277
Radicado : 20201250119 / 20211002090 / 20211179985
: 20201250123 / 20211002088 / 20211179986
: 20201250125 / 20211002083 / 20211179988
Fecha : 06/09/2021
Interesado : GRÜNENTHAL COLOMBIANA S.A.

Composición:

- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 5 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 10 mg/parche
- Cada Solución para uso transdérmico (parche) contiene: buprenorfina 20,00 mg/sistema trasdermico de liberacion prolongada

Forma farmacéutica:

Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones

Manejo del dolor crónico moderado a severo

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Norspan® 7 está contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina.

Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos

Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo

Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (imaos) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas

Pacientes que padezcan miastenia grave

Pacientes que padezcan delirium tremen

Embarazo

Nuevas advertencias y precauciones:

Norspan® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

Función respiratoria severamente deteriorada,

Apnea del sueño

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Administración conjunta de depresores del snc (ver más abajo)

Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)

Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto

Función hepática severamente alterada

Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (acs) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de acs en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente. En pacientes que presenten acs, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del snc

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas.

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la mao, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo imao o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. Norspan® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de norspan® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina. Se requiere cuidado al prescribir norspan® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones en el lugar de aplicación con btdds generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del btdds.

Btdds también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo iv inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con btdds) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción. Que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del btdds. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento. El tratamiento continuo con btdds en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

Norspan® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de norspan en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Hacia el final del embarazo, las altas dosis de buprenorfina pueden inducir depresión respiratoria en el neonato incluso después de un corto periodo de administración. El uso prolongado de buprenorfina durante el embarazo puede dar lugar a la abstinencia neonatal de opioides.

Por lo tanto, norspan ®7 no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

La buprenorfina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009741, 2021008527 y 2021008528 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.9.4. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 4.0 del 19/08/2020 allegada mediante respuesta a auto
- Información para prescribir versión 13.0 del 19/08/2020 allegada mediante respuesta a auto

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dosis y vía de administración

Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



NORSPAN® 7 debe aplicarse en la piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. NORSPAN® 7 debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

NORSPAN® 7 debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN® 7 debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de NORSPAN® 7, los pacientes deben estar instruidos a no tener expuesto el sitio de aplicación de NORSPAN® 7 a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del NORSPAN® 7 estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de NORSPAN® 7, 5 mcg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN® 7, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN® 7 puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. ("pro re nata", por la razón necesaria) complementarios y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN® 7.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con NORSPAN® 7, la terapia con NORSPAN® 7 debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado NORSPAN® 7, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN® 7 sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado NORSPAN® 7.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN® 7 en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN® 7 se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN® 7. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN® 7 debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

INSERTO

¿Cómo debo usar NORSPAN®?

- El parche de NORSPAN® está disponible en tres concentraciones.
 - 5 mcg/hora
 - 10 mcg/hora
 - 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN® indica su concentración en el empaque.

Su médico prescribirá el parche que sea el indicado para usted. Durante el tratamiento su médico puede cambiar el parche que usted usa si es necesario.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Es posible que no todas las concentraciones se encuentren disponibles en el país. Durante la colocación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días.”

Nuevas Contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR Contraindicaciones

NORSPAN® 7 está contraindicado en:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina (consulte la Sección 6.1).
- Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas
- Pacientes que padezcan miastenia grave
- Pacientes que padezcan delirium tremen
- Embarazo

INSERTO

¿Qué necesita saber antes de usar Norspan® 7? No use NORSPAN® si usted:

- Es alérgico a buprenorfina o alguno de los ingredientes de NORSPAN®, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación con parches transdérmicos de buprenorfina. En el final de este prospecto consta una lista de los ingredientes de NORSPAN®. Consulte a su médico si no está seguro.
- Es opioide-dependiente y está en tratamiento de abstinencia de narcóticos
- Tiene afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo
- Está recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Padece de miastenia grave (una condición en la que los músculos se vuelven débiles)
- Padece de delirium tremen
- Está en embarazo

NORSPAN® no debe ser usado para tratar síntomas asociados con abstinencia de medicamentos.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

NORSPAN® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto
- Función hepática severamente alterada (ver sección 4.2)
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y / o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. NORSPAN® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de NORSPAN® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Las reacciones en el lugar de aplicación con BTDS generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del BTDS.

BTDS también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



después del inicio del tratamiento con BTDS) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción. que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del BTDS. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). El tratamiento continuo con BTDS en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

NORSPAN® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Nuevas Reacciones Adversas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Efectos adversos

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos son eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación, se presentan las frecuencias:

Muy frecuente: $\geq 10\%$

Frecuente: $\geq 1\%$, $< 10\%$

Poco frecuente: $\geq 0.1\%$, $< 1\%$

Raro: $\geq 0.01\%$, $< 0.1\%$ (casos aislados)

Muy raro: $< 0.01\%$ Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y lengua)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: anorexia

Raro: deshidratación

Trastornos psiquiátricos Frecuente:

Frecuente: confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico, alucinaciones, disminución de libido, pesadillas, agresividad

Raro: trastorno psicótico

Desconocido: Despersonalización, dependencia de drogas (ver sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia

Frecuente: Tremor

Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas de memoria, migraña, síncope, parestesia

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Desconocido: Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del sueño

Trastornos oculares

Poco frecuente: sequedad del ojo, visión borrosa
Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: palpitaciones, taquicardia
Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco frecuente: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión
Raro: vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: disnea
Poco frecuente: tos, hipo, silbido
Raro: falla respiratoria, depresión respiratoria, asma
agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: estreñimiento, náusea, vómito
Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la boca
Poco frecuente: flatulencia
Raro: disfagia, íleo
Desconocido: diverticulitis

Trastornos hepatobiliares

Desconocido: cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy Frecuente: prurito
Frecuente: rash o salpullido, sudoración
Poco frecuente: piel seca, urticaria
Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Raro:
disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente:	Reacción en el lugar de aplicación [†]
Frecuente:	condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico
Poco frecuente:	edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia, dolor de pecho
Raro:	enfermedad similar a la influenza
Desconocido:	Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia a las drogas.

Investigaciones

Poco Frecuente:	aumento de alanina aminotransferasa (ALT), disminución de peso
-----------------	---

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente:	lesión accidental (incluyendo caída)
-----------------	--------------------------------------

[†]Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, salpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

****En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN® 7 (ver secciones 4.3 y 4.4).**

INSERTO

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NORSPAN®?

NORSPAN® puede ocasionar efectos secundarios serios que pueden

conducir a la muerte, incluyendo:

- Problemas respiratorios serios que pueden poner en riesgo la vida.
Llame inmediatamente a su médico o asistencia médica de emergencia si usted:
- Tiene problemas para respirar
- Tiene somnolencia extrema junto con respiración lenta
- Tiene respiración superficial lenta (pequeños movimientos del pecho con la respiración)
- Se siente débil, muy mareado, confundido o no puede pensar, caminar o hablar normalmente
- Presenta cualquier otro síntoma inusual

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Reacciones cutáneas severas. NORSPAN® puede ocasionar reacciones cutáneas en el sitio en donde se aplica el parche. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas. Las reacciones en el lugar de aplicación con parche de buprenorfina transdérmico generalmente se presenta por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto). Puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica.
- Reacciones alérgicas. Salpullido, comezón y urticaria son los síntomas más comunes de una reacción alérgica. Llame a su médico si presenta estos síntomas. Busque asistencia médica inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica mientras toma NORSPAN®:
 - Inflamación de sus labios o lengua
 - Problemas respiratorios
 - Dolor en el pecho
- NORSPAN® puede ocasionar disminución súbita de la presión arterial. La presión arterial baja puede provocar que se sienta mareado si se levanta muy rápido estando sentado o acostado. También es más probable que disminuya la presión arterial si toma otros medicamentos que también pueden disminuirla. Puede presentarse una presión arterial baja severa si pierde sangre o toma ciertos medicamentos.
- Problemas hepáticos. Su piel o la parte blanca de sus ojos puede ponerse color amarillo (ictericia), la orina puede verse de color oscuro, las heces fecales pueden verse de color claro, puede tener menos apetito y náuseas. Su médico puede realizar pruebas antes de que inicie y mientras usa NORSPAN®.
- NORSPAN® puede incrementar las probabilidades de que tenga una convulsión si tiene un historial de convulsiones. Dígale a su médico si tiene un ataque o convulsión mientras utiliza NORSPAN®.
- NORSPAN® puede ocasionar dependencia física. No deje de utilizar NORSPAN® o cualquier otro opioide sin hablar con su médico. Puede enfermarse con síntomas de abstinencia desagradables porque su cuerpo se ha acostumbrado a estas medicinas. La dependencia física no es lo mismo que la adicción a una droga.
- Existe una probabilidad de abuso o adicción con NORSPAN®. La probabilidad es mayor si usted es o ha sido adicto a o abusó de otros medicamentos, drogas callejeras o alcohol en el pasado.

Los efectos secundarios más comunes de NORSPAN® incluyen:

- náuseas
- dolor de cabeza
- mareos
- estreñimiento
- somnolencia

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- vómitos
- boca seca y
- Signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica):
comezón, enrojecimiento o sarpullido, hinchazón, vesículas, sensación de dolor/ardor en el sitio donde está colocado el parche

El estreñimiento (movimientos intestinales incompletos o difíciles) es un efecto secundario muy común de todos los medicamentos opioides. Consulte a su médico acerca del uso de laxantes (medicamentos para tratar el estreñimiento) y emolientes de las heces para evitar o tratar el estreñimiento mientras usa NORSPAN®.

Consulte a su médico acerca de cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NORSPAN®. Para que tenga una lista completa, pregunte a su médico.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La buprenorfina no debe usarse concomitantemente con IMAO o en pacientes que hayan recibido IMAO en las dos semanas anteriores. La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4) Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (Cmax) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN® 7 con ketoconazol en comparación con NORSPAN® 7 por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN® 7 e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

INSERTO

Otros medicamentos y NORSPAN®

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con o sin fórmula médica, vitaminas y suplementos a base de plantas. Algunos medicamentos pueden ocasionar problemas médicos serios o poner en riesgo la vida cuando se toman con NORSPAN®. Algunas veces, las dosis de ciertos medicamentos y NORSPAN® necesitan cambiarse si se usan juntas.

Hable especialmente con su médico si usted toma:

- Otros medicamentos para el dolor
- Antidepresivos
- Medicamentos para dormir
- Antihistamínicos (antigripales o antialérgicos)
- Medicamentos para la ansiedad
- Relajantes musculares
- Medicamentos para las náuseas y el vómito
- Sedantes o tranquilizantes (medicamentos que lo hacen sentir más tranquilo)
- Medicamentos para latidos del corazón anormales

No debe ingerir bebidas alcohólicas mientras se administre NORSPAN®. El alcohol puede intensificar ciertos efectos adversos del parche y puede sentirse mal.

Síndrome Serotoninérgico

La administración de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como IMAO, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de la lista anterior.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico. Su médico le dirá si es seguro que tome otros medicamentos mientras está usando NORSPAN®.

- Antes de que empiece a usar NORSPAN®: Si usted ya se encuentra usando un medicamento constante para tratar su dolor, su médico le dirá cómo dejar de tomarlo. Su médico deberá prescribir un medicamento contra el dolor que sea de corta duración, para que lo utilice mientras se ajusta la dosis de NORSPAN® para tratar su dolor que requiere manejo continuo de analgesia con opioides.

- Utilice NORSPAN® exactamente como lo prescribió su médico.

No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.

- No aplique NORSPAN® más frecuentemente de lo prescrito.

- No use más de un parche al mismo tiempo a menos que su médico le indique que lo haga.

- Debe utilizar 1 parche de NORSPAN® de manera continua durante 7 días.

- Si el parche se desprende y accidentalmente se adhiere a la piel de otra persona, desprenda inmediatamente el parche de esa persona, lave el área con agua limpia y consulte a un médico de manera inmediata.

- Use sólo agua para lavar la piel en donde aplique NORSPAN®.

No use jabón, alcohol u otros disolventes para lavar el área o retirar cualquier residuo adhesivo del parche.

- No aplique ningún medicamento, crema o loción en la piel en el lugar de aplicación de NORSPAN® antes de aplicar el parche. Esto puede afectar cómo se adhiere el parche a la piel y cómo se absorbe la medicina del parche.

- No deje de usar NORSPAN® sin hablar primero con su médico. Su médico le dará instrucciones acerca de cómo dejar de utilizar gradualmente este medicamento para evitar síntomas molestos.

- No debe manejar, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas, hasta que sepa cuáles son sus reacciones a este medicamento. NORSPAN® puede provocarle sueño y hacer que se sienta mareado o aturdido. Esto puede afectar su capacidad para pensar y reaccionar. Pregunte a su médico cuál es el momento correcto para realizar estas actividades.

- No debe beber alcohol o usar medicamentos de prescripción o de no prescripción que contengan alcohol mientras usa NORSPAN®. El alcohol puede incrementar las posibilidades de que tenga efectos secundarios serios incluyendo la muerte.

- No coloque NORSPAN® cerca del calor. La exposición de NORSPAN® al calor directo puede ocasionar que mucho del medicamento en NORSPAN® pase a su cuerpo. Esto puede conducir a una sobredosis y ocasionar la muerte. Mantener el parche alejado de:

- Almohadillas térmicas
- Mantas eléctricas
- Calentadores
- Lámparas de bronceado

Acta No. 02 de 2022 SEM

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



- Saunas o jacuzzis
- Camas de agua caliente
- Baños termales o de sol
- Botellas de agua calientes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado argumenta que el producto Norspan®7 no corresponde a un competidor, sino que es un medicamento innovador por tener concentraciones, tasa de liberación y posología diferentes; la Sala reconoce que se trata de una innovación farmacéutica en el sistema de liberación y recomienda aceptar la posología propuesta. Sin embargo, por contener como principio activo *“buprenorfina”* en la formulación propuesta, a la luz del estado del arte, arroja un balance beneficio/riesgo desfavorable para indicaciones diferentes de dolor crónico oncológico, pues si bien, puede proporcionar un pequeño alivio en el dolor crónico no oncológico a corto plazo con respecto a placebo, también incrementa los riesgos, a lo que se suma la creciente preocupación por la llamada “crisis de opioides”. Por tanto, la Sala ratifica que la indicación de *buprenorfina en parche transdérmico* es *“Manejo del dolor crónico oncológico moderado a severo”*.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones

Nueva dosificación

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Dosis y vía de administración

Método de administración

Para asegurar una analgesia eficaz de la buprenorfina y minimizar el potencial de reacciones cutáneas (ver sección 4.4), se deben seguir las siguientes instrucciones de uso:

NORSPAN® 7 debe aplicarse en la piel sana, no irritada de la parte externa superior del brazo, la parte superior del pecho, la parte superior de la espalda o la parte lateral del pecho. **NORSPAN® 7** debe aplicarse a un lugar de la piel relativamente o casi desprovisto de vello.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si ninguno está disponible, el vello en el sitio debe cortarse no rasurarse.

Los sitios de aplicación deben rotarse siempre que se remplace o se agregue un sistema. El uso de un sitio de aplicación no debe repetirse en un lapso de 3 semanas.

Si el sitio de aplicación necesita limpiarse, esto debe hacerse solamente con agua. No deben utilizarse jabones, alcohol, aceites, lociones o productos abrasivos. La piel debe estar seca antes de que se aplique el sistema transdérmico.

NORSPAN® 7 debe llevarse continuamente por 7 días. NORSPAN® 7 debe colocarse presionándolo en el sitio de aplicación, asegurando que tenga contacto completo con la piel, especialmente alrededor de los bordes. Si los bordes del sistema empiezan a desprenderse, los bordes deben pegarse con una cinta apropiada para la piel. Si un sistema transdérmico se desprende por completo deben aplicarse uno nuevo. Se supone que el baño de tina o en la regadera o la natación no afectan el sistema. Durante la puesta de NORSPAN® 7, los pacientes deben estar instruidos a no tener expuesto el sitio de aplicación de NORSPAN® 7 a fuentes de calor externo directo, tales como almohadillas térmicas, cobijas eléctricas, botellas de agua caliente, lámparas térmicas, etc., ya que puede haber aumento de la absorción de buprenorfina. No se han analizado los efectos del uso del NORSPAN® 7 estando los pacientes en tinas calientes y en el sauna.

Dosis y titulación:

La dosis más baja disponible de NORSPAN® 7, 5 mcg/h, debe utilizarse como dosis inicial en todos los pacientes.

Durante el inicio, la titulación y el tratamiento con NORSPAN® 7, los pacientes pueden continuar con el régimen existente de AINE o acetaminofén según sea necesario.

Durante el proceso de titulación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días. Los cambios de la dosis de NORSPAN® 7 puede ajustarse individualmente con base en la necesidad de analgésicos P.R.N. (“pro re nata”, por la razón necesaria) complementarios y la respuesta analgésica del paciente a NORSPAN® 7.

Para aumentar la dosis, un parche más grande debe reemplazar el parche que se está utilizando actualmente, o una combinación de parches debe aplicarse en diferentes lugares para alcanzar la dosis deseada. Se recomienda no aplicar más de dos parches a la vez, independientemente de la concentración del parche.

La titulación debe continuar cada 3-7 días hasta que se alcance una analgesia adecuada.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si un control del dolor apropiado no se puede lograr con NORSPAN® 7, la terapia con NORSPAN® 7 debe suspenderse y el tratamiento del paciente debe cambiarse a un régimen analgésico apropiado determinado por un médico.

Descontinuación:

Después de haber retirado NORSPAN® 7, las concentraciones plasmáticas disminuyen gradualmente. Esto debe tomarse en cuenta cuando a la terapia con NORSPAN® 7 sigue la administración de otros opioides. Como regla general, un opioide subsecuente no debe administrarse en las 24 horas después de haber retirado NORSPAN® 7.

Niños:

No se han establecido la seguridad y eficacia de NORSPAN® 7 en pacientes menores a los 18 años de edad.

Insuficiencia renal.

No se requiere ningún ajuste de dosis especial de buprenorfina en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática.

No hay necesidad de un ajuste de dosis cuando NORSPAN® 7 se está utilizando en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden acumular la buprenorfina durante el tratamiento con NORSPAN® 7. Debe considerarse una terapia alternativa y NORSPAN® 7 debe utilizarse con precaución, si acaso, en tales pacientes.

INSERTO

¿Cómo debo usar NORSPAN®?

- El parche de NORSPAN® está disponible en tres concentraciones.
 - 5 mcg/hora
 - 10 mcg/hora
 - 20 mcg/hora

Cada parche de NORSPAN® indica su concentración en el empaque.

Su médico prescribirá el parche que sea el indicado para usted. Durante el tratamiento su médico puede cambiar el parche que usted usa si es necesario.

Es posible que no todas las concentraciones se encuentren disponibles en el país. Durante la colocación, la dosis puede ajustarse cada 3 días (72 horas). A partir de entonces, debe mantenerse el intervalo de dosificación de 7 días.”

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas Contraindicaciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR Contraindicaciones

NORSPAN® 7 está contraindicado en:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o alguno de sus excipientes, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación que sugieran dermatitis alérgica de contacto con parches transdérmicos de buprenorfina (consulte la Sección 6.1).**
- **Pacientes opioide-dependientes y en el tratamiento de abstinencia de narcóticos**
- **Afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo**
- **Pacientes que están recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas**
- **Pacientes que padezcan miastenia grave**
- **Pacientes que padezcan delirium tremen**
- **Embarazo**

INSERTO

¿Qué necesita saber antes de usar Norspan® 7? No use NORSPAN® si usted:

- **Es alérgico a buprenorfina o alguno de los ingredientes de NORSPAN®, incluyendo antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación con parches transdérmicos de buprenorfina. En el final de este prospecto consta una lista de los ingredientes de NORSPAN®. Consulte a su médico si no está seguro.**
- **Es opioide-dependiente y está en tratamiento de abstinencia de narcóticos**
- **Tiene afecciones en las que la función y el centro respiratorio están gravemente dañados o puedan estarlo**
- **Está recibiendo agentes serotoninérgicos, incluidos los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan tomado en las dos últimas semanas**
- **Padece de miastenia grave (una condición en la que los músculos se vuelven débiles)**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Padece de delirium tremen
- Está en embarazo

NORSPAN® no debe ser usado para tratar síntomas asociados con abstinencia de medicamentos.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

NORSPAN® 7 debe usarse con precaución en pacientes con:

- Función respiratoria severamente deteriorada,
- Apnea del sueño
- Administración conjunta de depresores del SNC (ver más abajo y sección 4.5)
- Tolerancia, dependencia física y abstinencia (ver abajo)
- Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol (ver más abajo)
- Lesión en la cabeza, lesiones intracraneales o aumento de la presión intracraneal, shock, un nivel reducido de conciencia de origen incierto
- Función hepática severamente alterada (ver sección 4.2)
- Estreñimiento.

Depresión respiratoria

El riesgo primario de exceso de opioides es la depresión respiratoria.

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides puede aumentar el riesgo de ACS en función de la dosis en algunos pacientes. Los opioides también pueden empeorar la apnea del sueño preexistente (ver sección 4.8). En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

Administración conjunta de depresores del SNC

El uso concomitante de buprenorfina y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados puede provocar sedación, depresión

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes debe reservarse para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de recetar opioides concomitantemente con medicamentos sedantes, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se desconoce si se puede esperar tal gravedad a partir de la formulación transdérmica de buprenorfina.

Se debe acompañar de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y a sus cuidadores para que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal (ver sección 4.5).

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se recomienda una observación cuidadosa del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y / o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha de síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

La buprenorfina es un agonista de los receptores μ -opioides.

El paciente puede desarrollar tolerancia al fármaco con el uso crónico y requerir dosis progresivamente más altas para mantener el control del dolor. El uso prolongado de este producto [preparación] puede conducir a la dependencia física y puede producirse un síndrome de abstinencia tras la interrupción abrupta de la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



terapia. Cuando un paciente ya no necesita terapia con buprenorfina, puede ser aconsejable reducir gradualmente la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

La administración de la buprenorfina a personas que dependen físicamente de agonistas completos de los receptores μ -opioides puede precipitar un síndrome de abstinencia que depende del nivel de dependencia física y el tiempo y la dosis de la buprenorfina.

Dependencia psicológica [adicción], perfil de abuso e historial de abuso de sustancias y / o alcohol

Existe la posibilidad de desarrollar dependencia psicológica [adicción] a los analgésicos opioides, incluida la buprenorfina. La buprenorfina tiene un perfil de abuso similar a otros opioides. La buprenorfina puede ser buscada y abusada por personas con trastornos de adicción latentes o manifiestos. NORSPAN® 7 debe usarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de trastorno por mal uso de sustancias (incluido el mal uso de alcohol) o trastorno de salud mental.

Buprenorfina puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con historial de desórdenes por convulsiones.

La enfermedad febril severa puede aumentar la velocidad de absorción de buprenorfina de NORSPAN® 7.

La depresión respiratoria significativa se ha relacionado con la buprenorfina, particularmente por la vía intravenosa. Han ocurrido varias muertes cuando adictos aplicaron la buprenorfina intravenosamente en exceso, generalmente en conjunto con benzodiacepinas. Se han reportado muertes por sobredosis adicionales debido a etanol y benzodiacepinas en combinación con la buprenorfina (consulte la Sección 4.9). Se requiere cuidado al prescribir NORSPAN® 7 a pacientes de los que se sabe, o se sospecha, que tienen problemas con el abuso de fármacos o alcohol o que sufren de una enfermedad mental grave.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas (ver sección 4.2).

Las reacciones en el lugar de aplicación con BTDS generalmente se presentan por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto) y su apariencia típica puede incluir eritema, edema, prurito, erupción, pequeñas ampollas (vesículas) y sensación de dolor / ardor en el lugar de aplicación. La causa más común es la irritación de la piel (dermatitis de contacto irritante), y estas reacciones se resuelven espontáneamente después de la eliminación del BTDS.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



BTDS también puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica (reacción de hipersensibilidad de tipo IV inmunomediada). La dermatitis de contacto alérgica puede desarrollarse con un retraso significativo (pueden pasar meses después del inicio del tratamiento con BTDS) y puede manifestarse con síntomas similares a la dermatitis de contacto irritante, o con síntomas más intensos, como lesiones similares a "quemaduras" con ampollas y secreción. que puede extenderse fuera del sitio de aplicación y que puede no resolverse rápidamente después de la eliminación del BTDS. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores para que controlen los lugares de aplicación para detectar tales reacciones. Si se sospecha dermatitis de contacto alérgica, se deben realizar los procedimientos de diagnóstico relevantes para determinar si se ha producido sensibilización y su causa real (buprenorfina y / u otros componentes del parche). Si se ha confirmado la dermatitis de contacto alérgica, se debe interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). El tratamiento continuo con BTDS en personas que experimentan dermatitis alérgica de contacto puede provocar complicaciones, como ampollas en la piel, heridas abiertas, hemorragias, ulceraciones e infecciones posteriores. Las lesiones mecánicas durante la extracción del parche (por ejemplo, laceración) también son posibles en pacientes con piel frágil. La inflamación crónica puede dar lugar a secuelas duraderas, como hiper e hipopigmentación post-inflamatoria, así como lesiones cutáneas secas y gruesas, escamosas, que pueden parecerse mucho a las cicatrices.

NORSPAN® 7 no se recomienda para la analgesia en el periodo post-operativo inmediato o en otras situaciones caracterizadas por una necesidad analgésica que varía rápidamente.

La hiperalgesia que no responde a un aumento adicional de la dosis de buprenorfina puede ocurrir, en particular, en dosis altas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis o un cambio del opioide.

El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal.

Utilizar con precaución especial en caso de intoxicación etílica aguda y trastornos convulsivos.

Buprenorfina tiene una propensión a la dependencia sustancialmente menor que los agonistas opioides puros. En estudios realizados con buprenorfina en pacientes y en voluntarios sanos no se han observado reacciones de abstinencia. Sin embargo, después del uso prolongado de buprenorfina no se pueden descartar síntomas de abstinencia, similares a los producidos por la retirada de opioides. Estos síntomas son: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores y alteraciones gastrointestinales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Buprenorfina se metaboliza en el hígado. La intensidad y la duración del efecto pueden alterarse en pacientes con trastornos de la función hepática. Por lo tanto dichos pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con buprenorfina.

Se debe advertir a los deportistas que este medicamento puede dar un resultado positivo en las pruebas de control del dopaje.

Nuevas Reacciones Adversas

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Efectos adversos

En general, los eventos adversos incluidos son aquellos con una relación plausible con el uso del fármaco, y los eventos adversos excluidos con eventos menores, aquellos que son demasiado imprecisos para ser significativos, y los eventos que se pueden observar comúnmente en ausencia de una terapia farmacológica.

A continuación, se presentan las frecuencias:

Muy frecuente: $\geq 10\%$

Frecuente: $\geq 1\%$, $<10\%$

Poco frecuente: $\geq 0.1\%$, $<1\%$

Raro: $\geq 0.01\%$, $<0.1\%$ (casos aislados)

Muy raro: $<0.01\%$ Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuente: Hipersensibilidad (incluyendo inflamación orofaríngea y lengua)

Raro: Respuestas anafilácticas

Trastornos del metabolismo y nutricionales

Frecuente: anorexia

Raro: deshidratación

Trastornos psiquiátricos Frecuente:

Frecuente: confusión, depresión, insomnio, nerviosismo, ansiedad,

Poco Frecuente: labilidad afectiva, agitación, estado de ánimo eufórico,

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



alucinaciones, disminución de libido, pesadillas,
agresividad

Raro: trastorno psicótico
Desconocido: Despersonalización, dependencia de drogas (ver
sección 4.4)

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Mareo, cefalea, somnolencia
Frecuente: Tremor
Poco frecuente: Alteración de la concentración, coordinación
anormal, disartria, disgeusia, hipoestesia, problemas
de memoria, migraña, síncope, parestesia
Desconocido: Convulsiones, hiperalgesia, síndrome de apnea del
sueño

Trastornos oculares

Poco frecuente: sequedad del ojo, visión borrosa
Raro: miosis

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: tinnitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuente: palpitaciones, taquicardia
Raro: Angina de pecho

Trastornos vasculares

Poco frecuente: enrojecimiento, hipertensión, hipotensión
Raro: vasodilatación, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: disnea
Poco frecuente: tos, hipo, silbido
Raro: falla respiratoria, depresión respiratoria, asma
agravada, hiperventilación, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: estreñimiento, náusea, vómito
Frecuente: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de la
boca
Poco frecuente: flatulencia
Raro: disfagia, íleo
Desconocido: diverticulitis

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares

Desconocido: cólico biliar

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Muy Frecuente: prurito

Frecuente: rash o salpullido, sudoración

Poco frecuente: piel seca, urticaria

Raro: Edema facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuente: calambres musculares, mialgia

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: incontinencia urinaria, retención urinaria, dificultad para orinar

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas Raro:

disfunción sexual

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de aplicación†

Frecuente: condiciones asténicas (incluyendo debilidad muscular), edema periférico

Poco frecuente: edema, pirexia, escalofríos, síndrome de abstinencia, dolor de pecho

Raro: enfermedad similar a la influenza

Desconocido: Síndrome de abstinencia de fármacos en neonatos, tolerancia a las drogas.

Investigaciones

Poco Frecuente: aumento de alanina aminotransferasa (ALT),
disminución de peso

Lesión, intoxicación y complicaciones en el procedimiento

Poco frecuente: lesión accidental (incluyendo caída)

†Incluye: signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): eritema, edema, prurito, salpullido, vesículas, sensación de dolor/ardor en el lugar de aplicación.

****En algunos casos ocurrieron reacciones alérgicas locales de inicio tardío (dermatitis de contacto alérgica) con signos marcados de inflamación. En tales casos debe suspenderse el tratamiento con NORSPAN® 7 (ver secciones 4.3 y 4.4).**

INSERTO

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NORSPAN®?

NORSPAN® puede ocasionar efectos secundarios serios que pueden

conducir a la muerte, incluyendo:

- **Problemas respiratorios serios que pueden poner en riesgo la vida.**

Llame inmediatamente a su médico o asistencia médica de emergencia si usted:

- **Tiene problemas para respirar**
- **Tiene somnolencia extrema junto con respiración lenta**
- **Tiene respiración superficial lenta (pequeños movimientos del pecho con la respiración)**
- **Se siente débil, muy mareado, confundido o no puede pensar, caminar o hablar normalmente**
- **Presenta cualquier otro síntoma inusual**
- **Reacciones cutáneas severas. NORSPAN® puede ocasionar reacciones cutáneas en el sitio en donde se aplica el parche. Para minimizar el riesgo de aparición de reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, es importante seguir las instrucciones posológicas. Las reacciones en el lugar de aplicación con parche de buprenorfina transdérmico generalmente se presenta por una inflamación leve o moderada de la piel (dermatitis de contacto). Puede causar sensibilización de la piel y posterior dermatitis de contacto alérgica.**
- **Reacciones alérgicas. Salpullido, comezón y urticaria son los síntomas más comunes de una reacción alérgica. Llame a su médico si presenta estos síntomas. Busque asistencia médica inmediatamente si usted presenta cualquiera de estos síntomas de una reacción alérgica mientras toma NORSPAN®:**
 - **Inflamación de sus labios o lengua**
- **Problemas respiratorios**
- **Dolor en el pecho**
- **NORSPAN® puede ocasionar disminución súbita de la presión arterial. La presión arterial baja puede provocar que se sienta mareado si se levanta muy rápido estando sentado o acostado. También es más probable que disminuya la presión arterial si toma otros medicamentos que también pueden disminuirla. Puede presentarse una presión arterial baja severa si pierde sangre o toma ciertos medicamentos.**
- **Problemas hepáticos. Su piel o la parte blanca de sus ojos puede ponerse color amarillo (ictericia), la orina puede verse de color oscuro, las heces fecales pueden**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



verse de color claro, puede tener menos apetito y náuseas. Su médico puede realizar pruebas antes de que inicie y mientras usa NORSPAN®.

- NORSPAN® puede incrementar las probabilidades de que tenga una convulsión si tiene un historial de convulsiones. Dígale a su médico si tiene un ataque o convulsión mientras utiliza NORSPAN®.
- NORSPAN® puede ocasionar dependencia física. No deje de utilizar NORSPAN® o cualquier otro opioide sin hablar con su médico. Puede enfermarse con síntomas de abstinencia desagradables porque su cuerpo se ha acostumbrado a estas medicinas. La dependencia física no es lo mismo que la adicción a una droga.
- Existe una probabilidad de abuso o adicción con NORSPAN®. La probabilidad es mayor si usted es o ha sido adicto a o abusó de otros medicamentos, drogas callejeras o alcohol en el pasado.

Los efectos secundarios más comunes de NORSPAN® incluyen:

- náuseas
- dolor de cabeza
- mareos
- estreñimiento
- somnolencia
- vómitos
- boca seca y
- Signos y síntomas comunes de la dermatitis de contacto (irritativa o alérgica): comezón, enrojecimiento o sarpullido, hinchazón, vesículas, sensación de dolor/ardor en el sitio donde está colocado el parche

El estreñimiento (movimientos intestinales incompletos o difíciles) es un efecto secundario muy común de todos los medicamentos opioides. Consulte a su médico acerca del uso de laxantes (medicamentos para tratar el estreñimiento) y emolientes de las heces para evitar o tratar el estreñimiento mientras usa NORSPAN®.

Consulte a su médico acerca de cualquier efecto secundario que lo moleste o que no desaparece.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NORSPAN®. Para que tenga una lista completa, pregunte a su médico.

Nuevas interacciones

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La buprenorfina no debe usarse concomitantemente con IMAO o en pacientes que hayan recibido IMAO en las dos semanas anteriores. La buprenorfina debe usarse con precaución cuando se coadministra con medicamentos serotoninérgicos, como

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



IMAOs, ISRS, IRSN o antidepresivos tricíclicos, ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas.

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4) Tales agentes incluyen los sedantes o hipnóticos, anestésicos generales, otros analgésicos opioides, fenotiazinas, antieméticos de acción central, benzodiacepinas y alcohol.

Las reducciones del flujo sanguíneo hepático inducida por algunos anestésicos generales (v.g., halotano) y otros fármacos que puede ocasionar una velocidad reducida de eliminación hepática del fármaco buprenorfina.

La buprenorfina es metabolizada principalmente por la glucuronidación y a un grado menor (aproximadamente 30%) por CYP3A4. El tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 puede originar concentraciones plasmáticas elevadas con una intensificación de la eficacia de buprenorfina. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de la CYP3A4, el ketoconazol, no produjo aumentos clínicamente relevantes de la concentración plasmática máxima media (Cmax) o la exposición (AUC) de buprenorfina después de NORSPAN® 7 con ketoconazol en comparación con NORSPAN® 7 por sí solo. La interacción entre la buprenorfina y los inductores de la enzima CYP3A4 no se ha estudiado aún. La administración concomitante de NORSPAN® 7 e inductores de enzimas (v.g., fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y rifampicina) podrían originar un aumento de la depuración provocando a su vez una menor eficacia.

INSERTO

Otros medicamentos y NORSPAN®

Hable con su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos con o sin fórmula médica, vitaminas y suplementos a base de plantas. Algunos medicamentos pueden ocasionar problemas médicos serios o poner en riesgo la vida cuando se toman con NORSPAN®. Algunas veces, las dosis de ciertos medicamentos y NORSPAN® necesitan cambiarse si se usan juntas.

Hable especialmente con su médico si usted toma:

- Otros medicamentos para el dolor
- Antidepresivos
- Medicamentos para dormir
- Antihistamínicos (antigripales o antialérgicos)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Medicamentos para la ansiedad
- Relajantes musculares
- Medicamentos para las náuseas y el vómito
- Sedantes o tranquilizantes (medicamentos que lo hacen sentir más tranquilo)
- Medicamentos para latidos del corazón anormales

No debe ingerir bebidas alcohólicas mientras se administre NORSPAN®. El alcohol puede intensificar ciertos efectos adversos del parche y puede sentirse mal.

Síndrome Serotoninérgico

La administración de buprenorfina y otros agentes serotoninérgicos, como IMAO, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos puede provocar el síndrome serotoninérgico, una condición mortal.

Norspan® está contraindicado en pacientes que estén recibiendo IMAO o que los hayan tomado en las dos últimas semanas. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, anomalías neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Consulte a su médico si no está seguro de si su medicamento es uno de la lista anterior.

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico. Su médico le dirá si es seguro que tome otros medicamentos mientras está usando NORSPAN®.

- Antes de que empiece a usar NORSPAN®: Si usted ya se encuentra usando un medicamento constante para tratar su dolor, su médico le dirá cómo dejar de tomarlo. Su médico deberá prescribir un medicamento contra el dolor que sea de corta duración, para que lo utilice mientras se ajusta la dosis de NORSPAN® para tratar su dolor que requiere manejo continuo de analgesia con opioides.
- Utilice NORSPAN® exactamente como lo prescribió su médico. No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No aplique NORSPAN® más frecuentemente de lo prescrito.
- No use más de un parche al mismo tiempo a menos que su médico le indique que lo haga.
- Debe utilizar 1 parche de NORSPAN® de manera continua durante 7 días.
- Si el parche se desprende y accidentalmente se adhiere a la piel de otra persona, desprenda inmediatamente el parche de esa persona, lave el área con agua limpia y consulte a un médico de manera inmediata.
- Use sólo agua para lavar la piel en donde aplique NORSPAN®.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No use jabón, alcohol u otros disolventes para lavar el área o retirar cualquier residuo adhesivo del parche.

- No aplique ningún medicamento, crema o loción en la piel en el lugar de aplicación de NORSPAN® antes de aplicar el parche. Esto puede afectar cómo se adhiere el parche a la piel y cómo se absorbe la medicina del parche.
- No deje de usar NORSPAN® sin hablar primero con su médico. Su médico le dará instrucciones acerca de cómo dejar de utilizar gradualmente este medicamento para evitar síntomas molestos.
- No debe manejar, operar maquinaria pesada o realizar otras actividades peligrosas, hasta que sepa cuáles son sus reacciones a este medicamento. NORSPAN® puede provocarle sueño y hacer que se sienta mareado o aturdido. Esto puede afectar su capacidad para pensar y reaccionar. Pregunte a su médico cuál es el momento correcto para realizar estas actividades.
- No debe beber alcohol o usar medicamentos de prescripción o de no prescripción que contengan alcohol mientras usa NORSPAN®. El alcohol puede incrementar las posibilidades de que tenga efectos secundarios serios incluyendo la muerte.
- No coloque NORSPAN® cerca del calor. La exposición de NORSPAN® al calor directo puede ocasionar que mucho del medicamento en NORSPAN® pase a su cuerpo. Esto puede conducir a una sobredosis y ocasionar la muerte. Mantener el parche alejado de:
 - Almohadillas térmicas
 - Mantas eléctricas
 - Calentadores
 - Lámparas de bronceado
 - Saunas o jacuzzis
 - Camas de agua caliente
 - Baños termales o de sol
 - Botellas de agua calientes

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

3.1.9.9 FELDENE FLASH 20MG TABLETAS

Expediente : 45777
Radicado : 20201036248 / 20211181796
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones

Antiinflamatorio.

Contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

- existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros aines. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros aines inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros aines; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.

- tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (cabg).

- manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria.

- pacientes con insuficiencias renal y hepática graves. Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

- tercer trimestre de embarazo

advertencias y precauciones

su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario. Evitar el uso durante la lactancia. El uso concomitante de piroxicam con aines sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), deben ser evitados. El uso concomitante de aines sistémicos con otros aines sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

los aines pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (cv) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (acv), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad cv conocida o factores de riesgo cv. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cv conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con aines corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas cv previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad cv grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar.

hipertensión

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



al igual que con todos los aines, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos cv. Todos los aines, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

retención de líquidos y edema.

igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman aines, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos.

los pacientes que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

efectos gastrointestinales (gi).

los aines, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (gi) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros aines.

cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones gi en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento.

los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones gi con los aines son los ancianos, los pacientes con enfermedad cv, los pacientes que usan concomitante corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetil salicílico) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatoria gi. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 posología y método de administración y 4.3 contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

efectos renales.

en unos casos raros, los aines pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los aines inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un aines puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con aines. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con aines.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal.

a causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia.

no se recomienda el uso de aines en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de iecas, diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

efectos hepáticos.

se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, rash, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

reacciones cutáneas.

se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson, y necrosis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de aines, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

efectos oftalmológicos.

debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los aines, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

metabolizadores deficientes de los sustratos cyp2c9.

pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de cyp2c9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos cyp2c9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, propiedades farmacocinéticas, farmacogenética).

uso con anticoagulantes orales.

usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de aines, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia gi y no gi y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / inr debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

generales.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes con fenilcetonuria: debido a su contenido de aspartame, el piroxicam fddf contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente. Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los aines constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada. No se recomienda el uso de aines en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros aines, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal. El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el "síndrome del jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el "síndrome del jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

la cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada ml es 20 mg. Feldene inyectable: contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

otras advertencias:

este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido. La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El ácido acetilsalicílico (asa) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013150 emitido mediante Acta No. 12 del 2020 numeral 3.1.9.10. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir basada en CDSv15.0 del 01 de Noviembre de 2019 allegada mediante radicado 20211181796

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Posología.

Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg al día (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, efectos gastrointestinales (GI).)

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El tratamiento se debe iniciar con una dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El tratamiento debe comenzar con 40 mg al día durante los primeros dos días administrados en dosis única o en dosis divididas. Durante los restantes 7 a 14 días del periodo de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático.

La dosis recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria.

Dismenorrea.

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para la dismenorrea cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar dismenorrea en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento de la dismenorrea primaria se inicia tan pronto como aparezcan los síntomas con una dosis inicial recomendada de 40 mg administrada como dosis única diaria durante los primeros dos días. El tratamiento se puede continuar en lo sucesivo con una dosis única diaria de 20 mg durante los siguientes tres días si es necesario.

*Fiebre y dolor asociados a inflamación del tracto respiratorio superior no incluir
La dosis para adultos es de 20 mg por vía oral y una vez al día durante cinco a siete días.*

Uso en niños mayores de 12 años.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Para niños mayores de 12 años con un peso corporal superior a 46 kg, 20 mg al día.

Administración.

Oral (forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.

Intramuscular.

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada.

La posología diaria total de piroxicam administrado en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

Nuevas contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Manejo del dolor periperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario.

Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Efectos cardiovasculares.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardiaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.3 Contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia (véase sección 4.3 Contraindicaciones y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética).

Uso con anticoagulantes orales.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia GI y no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Generales.

Pacientes con fenilketonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg.

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido.

La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero en la mayoría de los casos no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la aparición de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos hematológico y del sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardiacos: palpitaciones.

Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, reacciones anorrectales a los supositorios que se presentan como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y casos raros de hemorragia rectal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos gastrointestinales (GI)).

Trastornos hepatobiliares: hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Reacciones cutáneas).

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Pruebas complementarias: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, disminución de peso, aumento de peso.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2020, numeral 3.1.9.10., la Sala

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente aclaración:

En el apartado de posología en lo relacionado con fiebre y dolor la Sala considera que se trata de un efecto sistémico independiente del origen (inflamatorio o no) y del lugar anatómico y recomienda que se informe de la siguiente manera:

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para fiebre y dolor leve a moderado cuando esté indicado un AINE; la dosis, cuando se requiera para adultos, es de 20 mg por vía oral y una vez al día durante máximo cinco a siete días.

Por consiguiente, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Posología y método de administración.

Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Posología.

Artritis reumatoide, osteoartritis (artrosis, enfermedad articular degenerativa), espondilitis anquilosante.

La dosis inicial recomendada es de 20 mg administrados en una dosis única diaria. La mayoría de los pacientes se mantendrá con 20 mg al día. Un grupo relativamente pequeño de pacientes se puede mantener con 10 mg al día (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, efectos gastrointestinales (GI).)

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para gota aguda cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar gota aguda en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (véase sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El tratamiento se debe iniciar con una

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dosis única de 40 mg, seguida en los próximos 4 a 6 días con 40 mg al día, administrados en dosis única o en dosis divididas. El piroxicam no está indicado en el tratamiento a largo plazo de la gota.

Trastornos musculoesqueléticos agudos.

Debido a su perfil de seguridad GI (véase secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para trastornos musculoesqueléticos agudos cuando esté indicado un AINEs. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar trastornos musculoesqueléticos agudos en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El tratamiento debe comenzar con 40 mg al día durante los primeros dos días administrados en dosis única o en dosis divididas. Durante los restantes 7 a 14 días del periodo de tratamiento, la dosis se debe reducir a 20 mg al día.

Dolor postoperatorio y postraumático.

La dosis recomendada es de 20 mg, administrados en una dosis única diaria.

Dismenorrea.

Debido a su perfil de seguridad GI (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 advertencias y precauciones para el uso), piroxicam no debe utilizarse en el tratamiento de primera línea para la dismenorrea cuando esté indicado un AINE. Por la misma razón, no debe utilizarse para tratar dismenorrea en pacientes que tengan un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos GI graves (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones para el uso). El tratamiento de la dismenorrea primaria se inicia tan pronto como aparezcan los síntomas con una dosis inicial recomendada de 40 mg administrada como dosis única diaria durante los primeros dos días. El tratamiento se puede continuar en lo sucesivo con una dosis única diaria de 20 mg durante los siguientes tres días si es necesario.

Uso en niños mayores de 12 años.

Artritis reumatoide juvenil (ARJ).

Para niños mayores de 12 años con un peso corporal superior a 46 kg, 20 mg al día.

Administración.

Oral (forma farmacéutica de disolución rápida)

El piroxicam en FDDF (Forma de dosificación de disolución rápida) se puede tragar con agua, o ponerlo sobre la lengua para que se disperse y luego tragarla con saliva o agua como una suspensión. El piroxicam en FDDF se disuelve casi instantáneamente en la boca en presencia de agua o saliva.



Intramuscular.

El piroxicam intramuscular es apropiado para el tratamiento inicial de afecciones agudas y las exacerbaciones agudas de afecciones crónicas. Para la continuación del tratamiento, se deben utilizar las formas farmacéuticas orales (forma farmacéutica de disolución rápida). La posología del piroxicam intramuscular es idéntica a la posología del piroxicam oral.

La inyección intramuscular de piroxicam se debe hacer usando una técnica aséptica en un músculo relativamente grande. El lugar preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor). Igual que sucede con todas las inyecciones intramusculares, es necesario succionar para evitar la inyección inadvertida en un vaso sanguíneo.

Administración combinada.

La posología diaria total de piroxicam administrado en forma farmacéutica de disolución rápida, e inyección intramuscular no deben exceder la dosificación máxima diaria recomendada que se indicó anteriormente.

Nuevas contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- **Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.**
- **Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.**
- **Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.**
- **Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINEs. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINEs inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINEs; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.**
- **Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).**
- **Manejo del dolor periperatorio de cirugía de revascularización coronaria.**
- **Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.**
- **Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.**
- **Tercer trimestre de embarazo.**

Nuevas precauciones o advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario.

Evitar el uso durante la lactancia.

El uso concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Efectos cardiovasculares.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cardiaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitantemente corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetilsalicílico), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatorias GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.3 Contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINE puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los



pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia (véase sección 4.3 Contraindicaciones y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética).

Uso con anticoagulantes orales.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales,

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aumentan el riesgo de hemorragia GI y no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina (ver sección 4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Generales.

Pacientes con fenilcetonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente.

Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada.

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal.

El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg.

Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido.

La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables.

El piroxicam en general es bien tolerado. Los síntomas gastrointestinales son los efectos secundarios que se encuentran con mayor frecuencia pero en la mayoría de los casos no entorpecen el curso del tratamiento.

Las evaluaciones objetivas de la apariencia de la mucosa gástrica y la pérdida de sangre por el intestino demuestran que el piroxicam en dosis de 20 mg/día administrado bien sea en dosis única diaria o en dosis divididas es significativamente menos irritante para el tracto gastrointestinal que el ácido acetilsalicílico.

Trastornos hematológico y del sistema linfático: Anemia, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia, enfermedad del suero.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: Anorexia, hiperglicemia, hipoglicemia, retención de líquidos.

Trastornos psiquiátricos: Depresión, anormalidades del sueño, alucinaciones, insomnio, confusión mental, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Meningitis aséptica, mareo, cefalea, parestesia, somnolencia, vértigo.

Trastornos oculares: Visión borrosa, irritaciones oculares, edema ocular.

Trastornos del oído y el laberinto: Deterioro de la audición, tinnitus.

Trastornos cardiacos: palpitaciones.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, reacciones anorrectales a los supositorios que se presentan como dolor local, ardor, prurito y tenesmo y casos raros de hemorragia rectal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Efectos gastrointestinales (GI)).

Trastornos hepatobiliares: hepatitis mortal, ictericia.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Disminución de la fertilidad femenina.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia, angioedema, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, púrpura no trombocitopénica (Henoch-Schoenlein), onicolisis, reacciones fotoalérgicas, prurito, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell), urticaria, reacciones vesículo-ampollosas (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso, Reacciones cutáneas).

Trastornos renales y urinarios: síndrome nefrótico, glomerulonefritis, nefritis intersticial, insuficiencia renal.

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración: edema (principalmente del tobillo), reacciones adversas locales (sensaciones de quemadura) o daño tisular (formación de abscesos estériles, necrosis del tejido graso) en el lugar de la inyección, malestar general, dolor transitorio después de la inyección.

Pruebas complementarias: ANA positivos, elevaciones reversibles del BUN y la creatinina, disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito no asociadas con hemorragia gastrointestinal evidente, aumento de los niveles séricos de las transaminasas, disminución de peso, aumento de peso.

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



**3.1.9.10 EPAMIN® SUSPENSION
EPAMIN 100 MG CAPSULAS**

Expediente : 20040082 / 30051
Radicado : 20211187154 / 20211187149
Fecha : 15/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL de suspensión contienen 2,5g de fenitoína usp (no micronizada)
- Cada capsula dura contiene 100mg de fenitoína sodica

Forma farmacéutica:

- Suspensión oral
- Capsula dura

Indicaciones:

Anticonvulsivante.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres en embarazo y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La co-administración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias especiales y precauciones para su uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequeal o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilepticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilepticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos cardíacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardíaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína, pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (hss) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el hss/dress se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar hss/dress se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (racs), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (peag), dermatitis exfoliativa, síndrome de steven-johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net) y dress los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de síndrome de hipersensibilidad / reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar ssj/net y la presencia de antígenos leucocitarios humanos hla-b*1502, una variante alélica heredada del gen hla b, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el hla-b1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de ssj/net en pacientes de ascendencia china asociado con ssj/net incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con ssj/net, incluyendo la fenitoína, en pacientes hla-b*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de sjs y/o ten.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe descontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias

Lesión hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático, los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con hss/dress.

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser descontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

Efecto sobre el sistema nervioso central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efecto musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima cyp450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina d3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina k en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina k a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el paciente que usa formulación oral de fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita - por ejemplo, una cirugía, ETC.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021
- Información para prescribir basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración

Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico- clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos menores de 7 a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg.

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, deben iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento normal se instaura 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Para las cápsulas, la dosis inicial es 5 mg/kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto, es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad). Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres embarazadas y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La coadministración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección 4.9 Sobredosificación), pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos y síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS) y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece erupción. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia Asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína.

Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SSJ y/o NET.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias (ver Sección 4.8 Efectos indeseables – Sistema Inmunológico)

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS).

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Las complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, se produjeron ocasionalmente con relación a la administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático podría producirse con o sin síntomas y signos semejantes

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



a los de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las crisis usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de las crisis.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis" o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles séricos de glucosa.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo Postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita, por ejemplo, una cirugía, etc.

Se les debe informar a los pacientes la necesidad de emplear un dispositivo de medida exacto cuando se usa la suspensión oral.

A los pacientes también se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar erupción cutánea.

Se debe enfatizar la importancia de mantener una buena higiene dental, con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Nuevas precauciones o advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

Uso en el Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta en humanos.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivos conocidos.

Los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos entre los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no se pueden considerar adecuados para probar una relación definitiva de causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos, para la obtención de datos adecuados de la teratogenicidad de este fármaco

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes, que la misma farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsiva, dan a luz recién nacidos normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivos no deben ser descontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar estatus epiléptico acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida. En los casos individuales, donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, se podría considerar la discontinuación del fármaco antes y durante el embarazo, aunque no se puede establecer con alguna confianza que aún las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deberá tomar en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia en el crecimiento fetal (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Se han producido algunos reportes aislados de malignidades, incluso de neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

La fenitoína sólo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamientos alternativos.

Una elevada proporción de las pacientes presentan aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es especialmente útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas, en bebés nacidos de madres epilépticas recibiendo fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrársela a la madre antes del parto y al neonato después del nacimiento.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos

Uso en Madres en Período de Lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante para las mujeres que estén tomando este fármaco, ya que aparentemente la fenitoína se secreta en bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de la fenitoína en la leche materna es aproximadamente una tercera parte de la concentración plasmática materna correspondiente.

Efectos sobre la Habilidad para Manejar y Uso de Máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos automotores u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para desempeñarse en esas actividades.

Efectos Indeseables

Se han reportado las siguientes reacciones adversas relacionadas con fenitoína (frecuencia desconocida) no es posible estimarse con los datos disponibles):

El Organismo como un Todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Entre las reacciones se incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla (disartria), coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo. (Véase la Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Efectos sobre el Sistema Nervioso Central). También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.

Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por las fenotiazinas y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento prolongado con fenitoína se ha observado que pueden presentar polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y constipación. (Ver la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Lesión hepática).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema Hematopoyético: Se han reportado complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso– Sistema Hematopoyético). También se ha informado de aplasia pura de glóbulos rojos.

Sistema Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Síndrome de hipersensibilidad/ Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Angioedema)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones escarlatiniformes o morbiliformes. Lo más común, es una erupción morbiliforme (tipo sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, incluye dermatitis bullosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, síndrome de SJS y TEN. (Véase la Sección 4.4– Advertencias y precauciones especiales de uso – Reacciones Dermatológicas serias). Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.

Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y disminución de los niveles de metabolitos de vitamina D.

Sobredosificación

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. En adultos, la dosis letal se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. Se han reportado casos de bradicardia y asístole/paro cardíaco (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Efectos Cardíacos). La muerte se debería a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos, con respecto a los niveles séricos de fenitoína existentes cuando ocurre la toxicidad. El nistagmo de la mirada lateral aparece

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



usualmente a 20 mcg/mL y la ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y el letargo, aparecen cuando la concentración sérica es >40 mcg/mL, pero se ha reportado una concentración tan alta como 50 mcg/mL, sin toxicidad evidente. Ha ocurrido la ingesta de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultantes en una concentración sérica > 100 mcg/mL, con recuperación completa posterior. Se han reportado atrofia y disfunción cerebelosa irreversible.

Tratamiento

El tratamiento es inespecífico, ya que no existe un antídoto conocido.

Se debe vigilar cuidadosamente el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, implementando las medidas de soporte que sean necesarias. Se podría considerar una hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado la trasfusión de intercambio completo, en el tratamiento de intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción Interacciones con fármacos

La fenitoína está extensamente unida a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad por el fármaco.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen varios fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. Las determinaciones de niveles séricos de la fenitoína son especialmente útiles cuando existe la sospecha de posibles interacciones con fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones de fármacos más comunes.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína



En la Tabla 1 se resumen las clases de medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.

Tabla 1 Medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos /	Azapropazona

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Agentes antiinflamatorios	Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivos	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

Medicamentos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína

La Tabla 2 resume las clases de medicamentos que potencialmente disminuirían los niveles

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



plasmáticos de la fenitoína:

Tabla 2 Medicamentos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivos	Vigabatrina
Agente antineoplásico	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorrubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos gástricos	Sucralfato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de la fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contengan calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben distanciarse para prevenir problemas en la absorción.

Medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Tabla 3 Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico ^b Ácido valproico ^b
Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Medicamentos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Agentes anticoagulantes	Warfarina Apixabán Dabigatrán Edoxabán Rivaroxabán
Anticonvulsivos	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico ^b Ácido valproico ^b Lacosamida
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Agentes antiagregantes plaquetarios	Ticagrelor
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones 4.4 y 4.6)
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglicemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

* Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Aunque no es una interacción medicamentosa verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar crisis convulsivas en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Hiperamonemia con el uso concomitante de valproato

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha asociado con un mayor riesgo de hiperamonemia asociada a valproato. Los pacientes tratados concomitantemente con estos dos fármacos deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral /Nutricionales

Reportes de la literatura sugieren que los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. Esto sugeriría, que la fenitoína no se debería administrar concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio y de niveles de fármacos

La fenitoína podría causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI).

También podría producir valores inferiores a los esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las velocidades metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración

Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico- clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos menores de 7 a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg.

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, deben iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

En adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento normal se instaura 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Para las cápsulas, la dosis inicial es 5 mg/kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg/kg/día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto, es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática: ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso.

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas – Poblaciones especiales – Edad). Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

Nuevas contraindicaciones

Contraindicaciones

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres embarazadas y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La coadministración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección 4.9 Sobredosificación), pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos y síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS) y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece erupción. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia Asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína.

Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SSJ y/o NET.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias (ver Sección 4.8 Efectos indeseables – Sistema Inmunológico)

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS).

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

El riesgo de hepatotoxicidad y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Sistema Hematopoyético

Las complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos fatales, se produjeron ocasionalmente con relación a la administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo la hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático podría producirse con o sin síntomas y signos semejantes a los de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las crisis usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de las crisis.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis" o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de la porfiria, se debe tener precaución cuando se use el medicamento en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles séricos de glucosa.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo Postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita, por ejemplo, una cirugía, etc.

Se les debe informar a los pacientes la necesidad de emplear un dispositivo de medida exacto cuando se usa la suspensión oral.

A los pacientes también se les debe advertir que no deben usar otros medicamentos, ni bebidas alcohólicas, sin recibir primero asesoría médica.

Los pacientes deben recibir instrucciones de llamar a su médico, en caso de desarrollar erupción cutánea.

Se debe enfatizar la importancia de mantener una buena higiene dental, con el fin de minimizar el desarrollo de hiperplasia gingival y sus complicaciones.

Nuevas precauciones o advertencias

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La fenitoína no ha tenido efecto directo en la fertilidad en estudios en animales.

Uso en el Embarazo

La fenitoína atraviesa la placenta en humanos.

Varios reportes sugieren una asociación entre el uso de fármacos anticonvulsivos por mujeres con epilepsia y una frecuencia más alta de defectos congénitos en los hijos nacidos de estas mujeres. Un número menor de reportes sistemáticos o



anecdóticos sugieren una posible relación semejante con el uso de todos los fármacos anticonvulsivos conocidos.

Los reportes que sugieren una frecuencia más alta de defectos congénitos entre los hijos de mujeres epilépticas tratadas con fármacos, no se pueden considerar adecuados para probar una relación definitiva de causa y efecto. Existen problemas metodológicos intrínsecos, para la obtención de datos adecuados de la teratogenicidad de este fármaco en humanos. Los factores genéticos, o la afección epiléptica misma, podrían ser causas más importantes, que la misma farmacoterapia, de los defectos congénitos. La gran mayoría de las madres tratadas con medicación anticonvulsiva, dan a luz recién nacidos normales. Es importante señalar, que los fármacos anticonvulsivos no deben ser discontinuados en aquellas pacientes que los toman para prevenir crisis mayores, debido a la fuerte posibilidad de precipitar estatus epiléptico acompañado por hipoxia y posible amenaza para la vida. En los casos individuales, donde la severidad y la frecuencia del trastorno convulsivo sean tales que la supresión de la medicación no plantee una amenaza seria para las pacientes, se podría considerar la discontinuación del fármaco antes y durante el embarazo, aunque no se puede establecer con alguna confianza que aún las convulsiones leves no representen algún riesgo para el embrión o el feto en desarrollo. El médico prescriptor deberá tomar en cuenta estas consideraciones, para el tratamiento o asesoramiento de mujeres epilépticas con potencial reproductivo.

Además de los reportes de una frecuencia más alta de malformaciones congénitas como labio/paladar hendido y malformaciones cardíacas en los hijos de mujeres que reciben fenitoína y otros fármacos anticonvulsivos, se han producido reportes de un síndrome hidantoínico fetal. Este consiste en rasgos faciales dismórficos, hipoplasia de uñas y dedos, deficiencia en el crecimiento fetal (incluyendo microcefalia) y deficiencia mental en los niños nacidos de madres que han recibido fenitoína.

Se han producido algunos reportes aislados de malignidades, incluso de neuroblastoma, en niños cuyas madres recibieron fenitoína durante el embarazo.

La fenitoína sólo debe utilizarse en mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas si el beneficio potencial supera el riesgo. Cuando sea apropiado aconseje a las mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil acerca de tratamientos alternativos.

Una elevada proporción de las pacientes presentan aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas durante el embarazo, a causa de la alteración de la absorción o el metabolismo de la fenitoína. La medición periódica de las concentraciones séricas de fenitoína es especialmente útil en el tratamiento de una paciente epiléptica embarazada, como guía para el ajuste apropiado de la dosis. Sin embargo, probablemente estará indicada la restauración de la dosis original después del parto.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se han reportado defectos neonatales de la coagulación dentro de las primeras 24 horas, en bebés nacidos de madres epilépticas recibiendo fenobarbital y/o fenitoína. Se ha demostrado que la vitamina K previene o corrige este defecto y se recomienda administrársela a la madre antes del parto y al neonato después del nacimiento.

Las mujeres en edad fértil que no están planeando un embarazo, deben ser informadas sobre el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento. La fenitoína puede resultar en un fracaso del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

La fenitoína es teratogénica en ratas, ratones y conejos

Uso en Madres en Período de Lactancia

No se recomienda la lactancia materna del infante para las mujeres que estén tomando este fármaco, ya que aparentemente la fenitoína se secreta en bajas concentraciones en la leche humana. La concentración de la fenitoína en la leche materna es aproximadamente una tercera parte de la concentración plasmática materna correspondiente.

Efectos sobre la Habilidad para Manejar y Uso de Máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos automotores u operar maquinaria potencialmente peligrosa hasta que estén seguros de que esta medicación no afectará su capacidad para desempeñarse en esas actividades.

Efectos Indeseables

Se han reportado las siguientes reacciones adversas relacionadas con fenitoína (frecuencia desconocida) no es posible estimarse con los datos disponibles):

El Organismo como un Todo: Reacción anafilactoide y anafilaxis.

Sistema Nervioso Central: Las reacciones adversas en este sistema son comunes y generalmente están relacionadas con la dosis. Entre las reacciones se incluyen nistagmo, ataxia, trastornos del habla (disartria), coordinación disminuida y confusión mental. Se ha reportado atrofia cerebelosa, y aparece más probablemente en casos de niveles elevados de fenitoína y/o durante el uso de fenitoína a largo plazo. (Véase la Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Efectos sobre el Sistema Nervioso Central). También se han observado mareo, vértigo, insomnio, nerviosismo pasajero, contracciones motoras, cefalea, parestesia y somnolencia.



Rara vez se han producido reportes de disquinesias inducidas por fenitoína, incluyendo corea, distonía, temblor y asterixis, similares a las inducidas por las fenotiazinas y otros medicamentos neurolépticos.

En pacientes que están recibiendo tratamiento prolongado con fenitoína se ha observado que pueden presentar polineuropatía periférica predominantemente sensorial.

Sistema del Tejido Conectivo: Tosquedad de los rasgos faciales, agrandamiento de los labios, hiperplasia gingival, hipertrichosis y enfermedad de Peyronie.

Sistema Gastrointestinal: Falla hepática aguda, hepatitis tóxica, daño hepático, vómito, náusea y constipación. (Ver la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso – Lesión hepática).

Sistema Hematopoyético: Se han reportado complicaciones hematopoyéticas, algunas veces fatales, en asociación con la administración de la fenitoína. Estas han incluido trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia, con o sin supresión de la médula ósea. También ha ocurrido macrocitosis y anemia megaloblástica. Se han reportado linfadenopatías, incluyendo hiperplasia benigna de ganglio linfático, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. (Véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso– Sistema Hematopoyético). También se ha informado de aplasia pura de glóbulos rojos.

Sistema Inmunológico: HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Síndrome de hipersensibilidad/ Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), lupus eritematoso sistémico, periarteritis nodosa y anomalías en las inmunoglobulinas. Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína (ver sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones para su uso – Angioedema)

Investigaciones: Prueba de la función tiroidea anormal

Sistema Dermatológico: Las manifestaciones dermatológicas, acompañadas algunas veces por fiebre, han incluido erupciones escarlatiniiformes o morbiliformes. Lo más común, es una erupción morbiliforme (tipo sarampión); los otros tipos de dermatitis se han visto más raramente. Otras formas más serias, que podrían ser fatales, incluye dermatitis bullosas, exfoliativas o purpúricas, lupus eritematoso, PEAG, síndrome de SJS y TEN. (Véase la Sección 4.4– Advertencias y precauciones especiales de uso – Reacciones Dermatológicas serias). Se ha reportado urticaria.

Sentidos Especiales: Alteración del gusto.



Sistema musculoesquelético: Se han asociado fracturas y osteomalacia con el uso a largo plazo (> 10 años) de fenitoína en pacientes con epilepsia crónica. También se ha reportado osteoporosis y otros desórdenes del metabolismo óseo tales como hipocalcemia, hipofosfatemia y disminución de los niveles de metabolitos de vitamina D.

Sobredosificación

Se desconoce la dosis letal en pacientes pediátricos. En adultos, la dosis letal se ha estimado en 2 g a 5 g. Los síntomas iniciales son nistagmo, ataxia y disartria. Otros signos son temblor, hiperreflexia, somnolencia, letargo, trastornos del habla, visión borrosa, náusea y vómito. El paciente se puede tornar comatoso e hipotenso. Se han reportado casos de bradicardia y asístole/paro cardíaco (ver sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – Efectos Cardíacos). La muerte se debería a depresión respiratoria y circulatoria.

Existen diferencias marcadas entre los individuos, con respecto a los niveles séricos de fenitoína existentes cuando ocurre la toxicidad. El nistagmo de la mirada lateral aparece usualmente a 20 mcg/mL y la ataxia a 30 mcg/mL. La disartria y el letargo, aparecen cuando la concentración sérica es >40 mcg/mL, pero se ha reportado una concentración tan alta como 50 mcg/mL, sin toxicidad evidente. Ha ocurrido la ingesta de cantidades tan altas como 25 veces la dosis terapéutica, resultantes en una concentración sérica > 100 mcg/mL, con recuperación completa posterior. Se han reportado atrofia y disfunción cerebelosa irreversible.

Tratamiento

El tratamiento es inespecífico, ya que no existe un antídoto conocido.

Se debe vigilar cuidadosamente el funcionamiento adecuado de los sistemas respiratorio y circulatorio, implementando las medidas de soporte que sean necesarias. Se podría considerar una hemodiálisis, ya que la fenitoína no se une completamente a las proteínas plasmáticas. Se ha utilizado la trasfusión de intercambio completo, en el tratamiento de intoxicación severa en pacientes pediátricos.

En los casos de sobredosificación aguda, se debe tener en cuenta la posibilidad de la presencia de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Interacciones con fármacos

La fenitoína está extensamente unida a las proteínas plasmáticas y es propensa al desplazamiento competitivo. La fenitoína es metabolizada por enzimas hepáticas de

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



citocromo (CYP) P450 CYP2C9 y CYP2C19 y es particularmente susceptible a las interacciones con fármacos inhibitorios porque está sujeta al metabolismo saturable. La inhibición del metabolismo puede producir aumentos importantes en las concentraciones de fenitoína circulante e intensificar el riesgo de toxicidad por el fármaco.

La fenitoína es un inductor potente de enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y puede reducir los niveles de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Existen varios fármacos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína o que pueden ser afectados por la fenitoína. Las determinaciones de niveles séricos de la fenitoína son especialmente útiles cuando existe la sospecha de posibles interacciones con fármacos.

A continuación se presenta una lista de las interacciones de fármacos más comunes.

Medicamentos que podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína

En la Tabla 1 se resumen las clases de medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína.

Tabla 1 Medicamentos que potencialmente podrían aumentar los niveles séricos de la fenitoína:

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión aguda)	
Analgésicos /	Azapropazona



Agentes antiinflamatorios	Fenilbutazona Salicilatos
Anestésicos	Halotano
Agentes antibacterianos	Cloranfenicol Eritromicina Isoniazida Sulfadiazina Sulfametizol Sulfametoxazol trimetoprima Sulfafenazol Sulfisoxazol Sulfonamidas
Anticonvulsivos	Felbamato Oxcarbazepina Valproato sódico Succinimidas Topiramato
Agentes antimicóticos	Anfotericina B Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Miconazol Voriconazol
Antineoplásicos	Capecitabina Fluorouracil
Benzodiazepinas / Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Disulfiram Metilfenidato Trazodona Viloxazina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Amiodarona Dicumarol Diltiazem Nifedipino Ticlopidina
Antagonistas-H ₂	Cimetidina
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Fluvastatina
Hormonas	Estrógenos
Fármacos inmunosupresores	Tacrolimus
Agentes hipoglucemiantes orales	Tolbutamida
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol
Inhibidores de la recaptación de serotonina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina

^aEsta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

Medicamentos que podrían disminuir los niveles plasmáticos de la fenitoína

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La Tabla 2 resume las clases de medicamentos que potencialmente disminuirían los niveles plasmáticos de la fenitoína:

Tabla 2 Medicamentos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de fenitoína

Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Alcohol (ingestión crónica)	
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina Rifampicina
Anticonvulsivos	Vigabatrina
Agente antineoplásico	Bleomicina Carboplatino Cisplatino Doxorrubicina Metotrexato
Agentes antiulcerosos gástricos	Sucralfato
Antirretrovirales	Fosamprenavir Nelfinavir Ritonavir
Broncodilatadores	Teofilina
Agentes cardiovasculares	Reserpina
Ácido fólico	Ácido fólico
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Hierba de San Juan	Hierba de San Juan

a. Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

El clorhidrato de molindona contiene iones calcio, que podrían interferir con la absorción de la fenitoína. Los horarios de la ingestión de la fenitoína y de las preparaciones que contengan calcio, incluyendo las preparaciones antiácidas que contengan calcio, deben distanciarse para prevenir problemas en la absorción.

Medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de la fenitoína

La Tabla 3 resume las clases de medicamentos que podrían aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína:

Tabla 3 Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles séricos de fenitoína



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Ciprofloxacina
Anticonvulsivos	Carbamazepina Fenobarbital Valproato sódico ^b Ácido valproico ^b

Agentes antineoplásicos	
Agentes psicotrópicos	Clordiazepóxido Diazepam Fenotiazinas

^a Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Medicamentos cuyos niveles séricos y/o efectos pueden ser alterados por la fenitoína

La Tabla 4 resume las clases de fármacos cuyos niveles séricos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína:

Tabla 4 Medicamentos cuyos niveles sanguíneos y/o efectos, podrían ser alterados por la fenitoína

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Clases de medicamentos	Fármacos en cada Clase (tales como) ^a
Agentes antibacterianos	Doxiciclina Rifampicina Tetraciclina
Agentes anticoagulantes	Warfarina Apixabán Dabigatrán Edoxabán Rivaroxabán
Anticonvulsivos	Carbamazepina Lamotrigina Fenobarbital Valporato sódico ^b Ácido valproico ^b Lacosamida
Agentes antimicóticos	Azoles Posaconazol Voriconazol
Antihelmínticos	Albendazol Praziquantel
Agentes antineoplásicos	Tenipósido
Agentes antiagregantes plaquetarios	Ticagrelor
Antirretrovirales	Delavirdina Efavirenz Fosamprenavir Indinavir Lopinavir/ritonavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir
Broncodilatadores	Teofilina
Bloqueadores de los canales de calcio /Agentes cardiovasculares	Digitoxina Digoxina

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Disopiramida Mexiletina Nicardipino Nimodipino Nisoldipino Quinidina Verapamilo
Corticosteroides	
Ciclosporina	
Diuréticos	Furosemida
Inhibidores de reductasa de HMG-CoA	Atorvastatina Fluvastatina Simvastatina
Hormonas	Estrógenos Anticonceptivos orales (ver secciones 4.4 y 4.6)
Agentes hiperglicemiantes	Diazóxido
Fármacos inmunosupresores	
Agentes bloqueadores neuromusculares	Alcuronio Cisatracurio Pancuronio Rocuronio Vecuronio
Analgésicos opiáceos	Metadona
Agentes hipoglicemiantes orales	Clorpropamida Gliburida Tolbutamida
Agentes psicotrópicos / Antidepresivos	Clozapina Paroxetina Quetiapina Sertralina
Vitamina D	Vitamina D
Ácido Fólico	Ácido Fólico

* Esta lista no pretende ser inclusiva o completa. Se deben revisar los insertos individuales de los medicamentos.

^b El valproato sódico y el ácido valproico son medicamentos similares. El término valproato se ha utilizado para representar estos medicamentos.

Aunque no es una interacción medicamentosa verdadera, los antidepresivos tricíclicos podrían precipitar crisis convulsivas en pacientes susceptibles y la dosificación de la fenitoína podría requerir ajustes.

Hiperamonemia con el uso concomitante de valproato

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La administración concomitante de fenitoína y valproato se ha asociado con un mayor riesgo de hiperamonemia asociada a valproato. Los pacientes tratados concomitantemente con estos dos fármacos deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de hiperamonemia.

Interacción con Preparaciones para Alimentación Enteral /Nutricionales

Reportes de la literatura sugieren que los pacientes que reciben preparaciones de alimentación enteral y/o suplementos nutricionales relacionados, tienen niveles plasmáticos de fenitoína inferiores a los esperados. Esto sugeriría, que la fenitoína no se debería administrar concomitantemente con una preparación de alimentación enteral. En estos pacientes podría ser necesario un monitoreo más frecuente de los niveles séricos de fenitoína.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio y de niveles de fármacos

La fenitoína podría causar disminución de los niveles séricos del yodo unido a proteínas (PBI).

También podría producir valores inferiores a los esperados, en las pruebas de dexametasona o metirapona. La fenitoína podría aumentar los niveles séricos de glucosa, fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT). La fenitoína puede afectar las velocidades metabólicas de calcio sanguíneo y glucosa sanguínea.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar inserto Versión basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021 y la información para prescribir basados en CDS versión 19.0 de 15 de Julio de 2021

3.1.9.11 VESANOID® 10 mg

Expediente : 27207

Radicado : 20211188325

Fecha : 16/09/2021

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada capsula blanda contiene tretinoína 10mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (Ipa, clasificación de la fab:lma-m3) pueden recibir tratamiento con el ácido holotransretinoico los pacientes no tratados previamente, así como los pacientes que han recaído o no han respondido a la quimioterapia habitual (daunomicina y arabinosido de citosina o un tratamiento equivalente)

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

No debe usarse para tratar recidivas en pacientes que han recibido previamente tretinoína. Hipersensibilidad al medicamento, el ácido holo-transretinoico es muy teratogénico, por lo tanto está estrictamente contraindicado durante el embarazo. No debe administrarse a mujeres en edad fértil a menos que se utilice un método anticonceptivo eficaz un mes antes de iniciar el tratamiento, hasta un mes después de suspender el medicamento, la lactancia ha de interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico. Precauciones y advertencias: "síndrome del ácido retinoico" en la lpa: en muchos pacientes con lpa tratados con ácido holo-trans-retinoico se ha descrito un síndrome caracterizado por fiebre, disnea, respiración dificultosa, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión arterial, derrame pleural e insuficiencia hepática, renal y multiorgánica. Sin tratamiento, este síndrome puede llegar a ser mortal. Este síndrome puede prevenirse asociando al medicamento, una quimioterapia a dosis plenas si se observa una elevación en el recuento leucocitario.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188325
- Información para prescribir versión Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188325

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

En los pacientes con LPA se recomienda una dosis diaria total de 45 mg/m² de superficie corporal por vía oral, dividida en dos tomas iguales. En los pacientes, equivale a aproximadamente 8 cápsulas por día. La misma dosis se recomienda también para los niños, salvo que aparezca toxicidad grave. La conveniencia de reducir la dosis deberá considerarse particularmente en los niños que sufran cefaleas rebeldes al tratamiento. El tratamiento se ha de continuar durante 30 a 90 días, hasta alcanzar la remisión completa.

Como medida de precaución, debido a la escasa información disponible en los pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis se reducirá a 25 mg/m² en estos pacientes.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Una vez alcanzada la remisión completa, se procederá de inmediato a una quimioterapia de consolidación con antraciclina y arabinósido de citosina; por ejemplo, tres series a intervalos de 5 a 6 semanas.

Si se ha producido una remisión con ácido holo-trans-retinoico solo, no es necesario modificar su dosis en caso de utilizarlo junto con quimioterapia.

No se ha determinado aún el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad del ácido holo-trans-retinoico. Dado que se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides, como grupo farmacológico, aumenta en presencia de los alimentos, se recomienda administrar el ácido holo-trans-retinoico durante las comidas o inmediatamente después de ellas.

Existen datos indicativos de que la asociación de quimioterapia y ácido holo-trans-retinoico puede prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva en comparación con la quimioterapia sola. Aunque el tratamiento de mantenimiento está todavía en fase de investigación, se ha descrito una pérdida de la sensibilidad al ácido holo-trans-retinoico en los pacientes mantenidos con ácido holo-trans-retinoico solo.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a ácido holo-trans-retinoico, otros retinoides, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 1. COMPOSICIÓN.

El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno; por tanto, está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (véase sección 8).

Está contraindicado el uso de ácido holo-trans-retinoico en combinación con vitamina A (véase sección 10).

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

En los ensayos clínicos se ha observado con frecuencia hiperleucocitosis (75 %), a veces asociada al “síndrome del ácido retinoico”. Este síndrome, descrito en muchos pacientes con LPA (hasta un 25 % en algunos centros) tratados con ácido holo-trans-retinoico.

El síndrome del ácido retinoico se caracteriza por fiebre, disnea, insuficiencia respiratoria aguda, infiltrados pulmonares, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, edema, aumento de peso, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico. El síndrome se asocia frecuentemente con hiperleucocitosis y puede ser fatal. En los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico solo que presenten hiperleucocitosis, la prevención del “síndrome del ácido retinoico” se llevará a cabo asociando quimioterapia en dosis plenas

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con antraciclina al tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico según el recuento de leucocitos. La pauta terapéutica actualmente recomendada es la siguiente:

Tratamiento inmediato en los pacientes con recuento de leucocitos

> $5 \times 10^9/L$ en el momento del diagnóstico o en cualquier momento. Adición de la quimioterapia con dosis plenas al tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico en los pacientes con recuento de leucocitos

< $5 \times 10^9/L$ el día 0 del tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico y si el recuento de leucocitos es:

$\geq 6 \times 10^9/L$ en cualquier momento entre los días 1 y 6 de tratamiento y/o

$\geq 10 \times 10^9/L$ entre los días 7 y 10 de tratamiento y/o

$\geq 15 \times 10^9/L$ entre los días 11 y 28 de tratamiento.

Tratamiento con dexametasona (10 mg/12 h durante tres días como máximo o hasta la resolución de los síntomas) si el paciente presenta signos clínicos precoces del síndrome del ácido retinoico.

En los casos de síndrome del ácido retinoico moderado y grave, debe considerarse la interrupción temporal de la terapia con ácido holo-*trans*-retinoico.

Durante el primer mes de tratamiento existe riesgo de trombosis (venosas y arteriales), que pueden afectar a cualquier sistema de órganos (véase sección 9). Por lo tanto, se debe tener precaución al tratar a pacientes con la combinación de agentes Vesanoid y antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico o la aprotinina (véase sección 10).

El ácido holo-*trans*-retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). El uso simultáneo de otros compuestos causantes de hipertensión intracraneal, como las tetraciclinas, puede incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 10). El ácido holo-*trans*-retinoico sólo debe administrarse a pacientes con LPA bajo la supervisión estricta de un médico experimentado en el tratamiento de las enfermedades hematológicas u oncológicas. Durante el tratamiento con ácido holo-*trans*-retinoico deben mantenerse las medidas apropiadas para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, como la prevención de las hemorragias y el tratamiento rápido de las infecciones. Deben controlarse con frecuencia el perfil hematológico, el perfil de coagulación, los resultados de las pruebas de la función hepática y los niveles de triglicéridos y colesterol.

En pacientes tratados con ácido holo-*trans*-retinoico, se ha notificado depresión, ansiedad, comportamiento agresivo, alteraciones del estado de ánimo, síntomas psicóticos, y muy raramente, ideación suicida, intentos de suicidio y suicidio. Se debe

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tener especial precaución en pacientes con antecedentes de depresión y se debe hacer seguimiento a todos los pacientes en busca de signos de depresión y en caso de ser necesario se deben remitir para que reciban tratamiento apropiado. Las percepciones de los familiares o amigos pueden ser útiles para detectar el deterioro de la salud mental.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas puede verse afectada negativamente en los pacientes tratados con ácido holo-trans-retinoico, especialmente si presentan mareos o cefalea grave.

Las preparaciones de progestágenos microdosificada (“minipíldora”) pueden ser un método anticonceptivo inadecuado durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico.

Vesanoid contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar Vesanoïd.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Todas las medidas que se comentan a continuación deben considerarse en relación con la gravedad de la enfermedad y la urgencia del tratamiento.

Embarazo: El ácido holo-trans-retinoico es teratógeno. Su empleo está contraindicado en las embarazadas y en las mujeres que pudieran quedar embarazadas durante el tratamiento o hasta un mes después de acabar el mismo, a menos que el beneficio del tratamiento con el ácido holo-trans-retinoico supere al riesgo de malformaciones fetales debido a la gravedad de la enfermedad de la paciente o a la urgencia del tratamiento. Si se produce un embarazo mientras se toma ácido holo-trans-retinoico, el riesgo de que nazca un recién nacido malformado es muy alto, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento. En las pacientes de sexo femenino sólo se iniciará un

tratamiento con ácido holo-trans-retinoico si se cumplen las siguientes condiciones:

- La paciente ha recibido información médica sobre los peligros de quedar embarazada durante el tratamiento o durante el primer mes después de su interrupción.
- La paciente compromete a utilizar las medidas anticonceptivas obligatorias. Es absolutamente fundamental que toda mujer en edad fértil que inicie un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico utilice un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.
- Debe practicarse una prueba de embarazo cada mes mientras dure el tratamiento.

Si a pesar de todas estas precauciones se produce un embarazo durante el tratamiento con ácido holo-trans-retinoico o hasta un mes después de haberlo suspendido, existe gran



riesgo de malformación grave para el feto, sobre todo si el ácido holo-trans-retinoico se administró durante el primer trimestre de la gestación.

Lactancia: La lactancia debe interrumpirse si se inicia un tratamiento con ácido holo-trans-retinoico

Nuevas Reacciones Adversas

EFFECTOS SECUNDARIOS

En los pacientes tratados con las dosis diarias recomendadas de ácido holo-trans-retinoico, los efectos secundarios más frecuentes coinciden con los signos y síntomas del síndrome de la hipervitaminosis A, que el ácido holo-trans-retinoico comparte con los demás retinoides.

Efectos dermatológicos: sequedad, eritema, exantema, prurito, sudación, alopecia; úlceras genitales y el síndrome de Sweet se han notificado raramente. Eritema nodoso ha sido reportado en raras ocasiones.

Efectos sobre las mucosas: queilitis y sequedad de mucosas (boca, nariz, conjuntiva, etc.), con o sin síntomas inflamatorios.

Efectos sobre el SNC: cefalea, hipertensión intracraneal, pseudotumor cerebral (sobre todo en los niños), fiebre, escalofríos, mareo, confusión, ansiedad, depresión, parestesias, insomnio y malestar general.

Efectos neurosensitivos: alteraciones visuales y auditivas.

Efectos sobre el aparato locomotor: dolor óseo, dolor torácico. Miositis ha sido reportada en raras ocasiones.

Efectos gastrointestinales: náuseas y vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, anorexia, pancreatitis.

Efectos metabólicos, hepáticos y renales: elevación de las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol, transaminasas (ALAT, ASAT) y creatinina; se han notificado asimismo casos aislados de hipercalcemia.

Efectos respiratorios: disnea, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, síndrome pseudoasmático.

Efectos cardiovasculares: arritmias cardíacas, sofocos, edema. También se han registrado raras veces (véase sección 7) casos de trombosis (venosas y arteriales) de diversa localización (por ejemplo: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, infarto renal).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hematológica: la trombocitosis se ha reportado raramente. Raras veces se ha notificado una marcada basofilia con o sin hiperhistaminemia sintomática, principalmente en pacientes con la rara variante de LPA asociada con la diferenciación basófila.

Otros: la vasculitis, que afecta predominantemente a la piel, se ha notificado rara vez.

La decisión de interrumpir o continuar el tratamiento dependerá de la evaluación de los beneficios del tratamiento frente a la gravedad de los efectos secundarios.

El “síndrome del ácido retinoico” en los pacientes con LPA: Los signos, síntomas y manifestaciones de este síndrome potencialmente mortal, así como su prevención y tratamiento, se han descrito anteriormente (véase sección 7).

Teratogenicidad: véase sección 8.

Se dispone de información limitada acerca del uso de ácido holo- trans-retinoico en niños. Se han registrado algunos casos de aumento de la toxicidad en niños tratados con ácido holo-trans- retinoico, especialmente el pseudotumor cerebral”

Nota: La sección 8 a la que se hace referencia corresponde a la información de “embarazo y lactancia” incluida en la sección para precauciones y advertencias de este formato.

Nuevas interacciones

INTERACCIONES

Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos.

Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans- retinoico y tales compuestos exige precaución (véase sección 7).

Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans- retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans-retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 7).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas: véase sección 6.

Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans- retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar:

En posología:

- Debe retirar la siguiente afirmación *“Existen datos indicativos de que la asociación de quimioterapia y ácido holo-trans-retinoico puede prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidiva en comparación con la quimioterapia sola”*, por cuanto hace referencia a un posible efecto, la Sala considera que el apartado de posología no es lugar para ello. Si desea mantener la información debe allegar los estudios que la soporten y la puede ubicar en el apartado de información clínica en el cual puede presentar síntesis de los ensayos clínicos realizados con la información balanceada sobre los beneficios y riesgos evidenciados.
- Debe incluir en relación con la población pediátrica la siguiente información:
 - Se dispone de información limitada respecto a la seguridad y eficacia de la tretinoína en niños.
 - Para niños es aplicable el mismo régimen de tratamiento que para adultos.
 - La dosis óptima de tretinoína en población pediátrica no ha sido todavía establecida.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- En un intento por reducir la toxicidad de tretinoína, la dosis diaria administrada a niños puede ser reducida a 25 mg/m². La reducción de la dosis debe ser considerada particularmente en niños con síntomas de toxicidad, como cefaleas rebeldes al tratamiento.

En contraindicaciones:

- Debe incluir el uso concomitante de tetraciclinas y retinoides.

En precauciones:

- Debe incluir:

- Prolongación QTc

En relación con la terapia de combinación de tretinoína y trióxido de arsénico se observaron prolongaciones QTc. Esto podría conducir a arritmias de torsade de pointes que amenazan la vida.

Para el tratamiento de la prolongación del QTc se recomienda una monitorización de ECG previo y durante el tratamiento, especialmente para pacientes en los que existen factores de riesgo.

- Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad se incrementa con la terapia combinada de tretinoína y trióxido de arsénico. La toxicidad hepática se produjo predominantemente durante la primera fase de la terapia (terapia de inducción) y se caracteriza principalmente por el aumento de las transaminasas. El daño hepático observado es reversible con la suspensión de trióxido de arsénico y /o tretinoína.

En reacciones adversas:

- Debe incluir:
 - Fascitis necrotizante

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de interacciones.

**Nuevas interacciones
INTERACCIONES**

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dado que el ácido holo-trans-retinoico es metabolizado por el sistema hepático P450, es posible que los pacientes en tratamiento concomitante con medicamentos que también estimulan o inhiben este sistema, presenten alteraciones de los parámetros farmacocinéticos. Entre los medicamentos que generalmente estimulan las enzimas hepáticas P450 se encuentran la rifampicina, los glucocorticoides, el fenobarbital y el pentobarbital. Entre los inhibidores de las enzimas hepáticas P450 se encuentran el ketoconazol, la cimetidina, la eritromicina, el verapamilo, el diltiazem y la ciclosporina. Se notificó un aumento de la toxicidad de la tretinoína (por ejemplo, pseudotumor cerebral, hipercalcemia) cuando se administraron antifúngicos azoles (por ejemplo, fluconazol, voriconazol, posaconazol). Esto parece ser el resultado de una interacción farmacocinética en la que interviene principalmente el CYP3A4. La combinación con otros fuertes inhibidores de la CYP3A4 (inhibidores de la proteasa o macrólidos, por ejemplo, la claritromicina), también puede desencadenar la toxicidad de la tretinoína. De ser necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de tretinoína.

No se dispone de datos acerca de una posible interacción farmacocinética entre el ácido holo-trans-retinoico y la daunorrubicina o el arabinósido de citosina.

Antifibrinolíticos como el ácido tranexámico, el ácido aminocaproico y la aprotinina: Aunque raramente, se han descrito complicaciones trombóticas mortales en pacientes tratados simultáneamente con ácido holo-trans-retinoico y antifibrinolíticos.

Por tanto, la administración concomitante de ácido holo-trans- retinoico y tales compuestos exige precaución (véase sección 7).

Compuestos conocidos como causantes de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral), como las tetraciclinas: El ácido holo-trans- retinoico puede causar hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral). La administración simultánea de ácido holo-trans- retinoico y compuestos conocidos como causantes también de hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) podría incrementar el riesgo de sufrir este trastorno (véase sección 7).

Asociaciones farmacológicas contraindicadas: véase sección 6.

Vitamina A: al igual que otros retinoides, el ácido holo-trans- retinoico no debe administrarse en combinación con la vitamina A, porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

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

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.9.12 ECALTA®

Expediente : 19981452
Radicado : 20201143613
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Composición:
Cada vial contiene anidulafungina 100,0 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intra abdominales y peritonitis.

Contraindicaciones

Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de ecalta, u otras equinocandinas.

Precauciones y advertencias: insuficiencia hepática, embarazo, lactancia y reacciones anafilácticas

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología y precauciones puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que las indicaciones, contraindicaciones precauciones y posología para el producto de la referencia debe ser:

Indicaciones

Tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones severas por candida, incluyendo abscesos intra abdominales y peritonitis.

Contraindicaciones

Personas con hipersensibilidad conocida a la anidulafungina, o a cualquiera de los componentes de ecalta, u otras equinocandinas

Precauciones Y Advertencias

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Anafilácticas:** Se ha reportado reacciones anafilácticas incluyendo choque, con el uso de anidulafungina. De presentarse tales reacciones, el tratamiento con anidulafungina debe ser discontinuado y se deberá ofrecer el tratamiento apropiado.

-**Efectos hepáticos;** Se han observado anormalidades de laboratorio en las pruebas de función hepática, en sujetos saludables y en pacientes tratados con anidulafungina. En algunos paciente con condiciones médicas subyacentes serias, que estaban recibiendo multiples medicamentos concomitantes junto con anidulafungina, se presentaron casis de anormalidades hepáticas clínicamente significativas, se han reportado casos aislados de disfunción hepática significativa, hepatitis o insuficiencia hepática en pacientes, pero no se ha establecido una relación causal con la anidulafungina. Los pacientes que desarrollen pruebas de función hepática anormales durante el tratamiento con anidulafungina deben ser monitoreados para buscar evidencia de empeoramiento de la función hepática y evaluar la relación de riesgo/beneficio de seguir administrando la terapia con anidukafungina.

-**Pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa (IHF) no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario.

Se debe tomar una historia detallada con respecto a los síntomas de IHF de cada paciente antes de recibir este medicamento.

Precauciones

-**Reacciones relacionadas con la infusión:** se han reportado eventos adversos relacionados con la infusión de anidulafungina como exantema, urticaria, rubefacción , purito , disnea , broncoespasmo e hipotensión. Los eventos adversos relacionados con la infusión con infrecuentes, cuando la velocidad de infusión de la anidulafungina no excede 1,1 mg/minuto.

-**Efectos sobre la capacidad para manejar y usar maquinaria:** no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de manejar o usar maquinas

Posologia

Los especímenes para cultivos fúngicos y otros estudios de laboratorio relevantes (incluyendo histopatología) deben obtenerse antes de la terapia, para aislar e identificar el/los organismo(s) causante(s).

La terapia se puede instaurar antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio.

Sin embargo una vez que se conozcan dichos resultados, la terapia antimicótica debe ser ajustada de acuerdo a ellos.

Para pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa (IHF) ver precauciones.

Candidiasis invasiva, incluyendo candidemia, en pacientes adultos



El día 1 se debe administrar una dosis de carga de 200mg seguida por 100 mg diariamente a partir de entonces. La duración del tratamiento se debe establecer con base en la respuesta clínica del paciente.

En general, la terapia antimicótica debe continuarse durante al menos 14 días después del último cultivo Positivo.

La anidulafungina debe reconstituirse con agua para inyección a una concentración de 3,33 mg/mL y diluida Subsecuentemente a la concentración de 0,77 mg/mL antes de su uso-

Se recomienda que anidulafungina se administre a una velocidad máxima de infusión que no exceda los 1,1mg/ mL

Insuficiencia renal y hepática

No se requiere ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa. No se requieren ajustes de dosis para pacientes con algún grado de insuficiencia renal, incluyendo los que están en diálisis. La anidulafungina puede administrarse independientemente de la duración de la hemodiálisis

Otras poblaciones especiales

No se requieren ajustes de dosis para paciente adultos con base en el género, peso, etnia, VIH positivo o estatus geriátrico.

Niños y adolescentes

La experiencia en niños es limitada. No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años, hasta que esté disponible más información a menos que el beneficio justifique el riesgo.

Adicional Sala Especializada de Medicamentos considera que se puede aprobar la Información para Prescribir LLD_Col_CDSv09-09mar2020_V1 y el inserto LL_PLD_Col_CDSv9.0_09mar2020_v1. allegados en el radicado 20201143613

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 ERGOTAMINA TARTRATO + CAFEÍNA

Radicado : 20211174060
Fecha : 30/08/2021
Interesado : LIBARDO BERGARA CELIS

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El Interesado solicita actas aprobatorias de las indicaciones, contraindicaciones y advertencias de los productos con Asociación de activos ERGOTAMINA TARTRATO 1 mg + CAFEINA 100 mg Tabletas.

La presente petición se fundamenta en que me encuentro formulado con un producto cuya composición es ERGOTAMINA TARTRATO 1 mg + CAFEINA 100 mg, Fencafén Registro Sanitario No. INVIMA 2016M-015043-R2. Hay otro producto de la misma composición Migradol Registro sanitario No. INVIMA 2020M-0015671-R1.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos ERGOTAMINA TARTRATO + CAFEÍNA en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada tableta contiene 1 mg de ergotamina tartrato y 100 mg de cafeína

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIÓN:

Tratamiento de la crisis aguda de jaquecas y cefaleas vasculares afines.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los alcaloides del cornezuelo de centeno, la cafeína o alguno de los excipientes incluidos.
- Condiciones que predisponen a reacciones vasoespásticas: insuficiencia coronaria (en particular angina inestable o espástica), estados infecciosos graves, shock, enfermedad vascular obliterante, enfermedades vasculares periféricas como el síndrome de Raynaud, hipertiroidismo, historia de ataque isquémico transitorio o de sufrimiento cerebral o mal controlado, hipertensión mal controlada.
- Arteritis temporal.
- Migraña hemipléjica o basilar.
- Insuficiencia renal o hepática grave.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Embarazo y lactancia.

- En combinación con triptanos, antibióticos de la familia de los macrólidos (excepto espiramicina), inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir, efavirenz, antifúngicos azoles, triclabendazol, combinación de quinupristina / dalfopristina, estiripentol, diltiazem, boceprevir, telaprevir, combinación de cobreicistat / parabreicistat.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

No se recomienda en pacientes menores de 12 años o mayores de 65 años.

Está destinada únicamente al tratamiento de los ataques agudos de migraña y no a su prevención.

No debe administrarse en ningún caso como tratamiento básico, continuo o prolongado.

La administración repetida a intervalos cortos requiere un control especial: la posible aparición de signos clínicos que sugieran una mala tolerancia vascular requiere la interrupción inmediata del tratamiento.

Se debe informar a los pacientes tratados que no deben exceder las dosis máximas; se debe suspender el tratamiento si se presentan los siguientes síntomas de sobredosis:

- Final del accidente isquémico y trófico: aparición de parestesias (entumecimiento, hormigueo), fenómenos dolorosos o vasoconstricción, incluso a las dosis habituales.

- **Náuseas y vómitos no relacionada con migraña.**

- Síntomas de isquemia miocárdica (p.ej. dolor precordial).

Tan pronto como aparezcan los síntomas de sobredosis, se debe suspender el tratamiento y el paciente debe consultar a su médico de inmediato.

El uso prolongado o excesivo está contraindicado ya que puede provocar:

- Fibrosis (incluyendo pleural y retroperitoneal). Se han notificado casos raros de fibrosis de las válvulas cardíacas; ergotismo que incluye síntomas graves de vasoconstricción de los vasos sanguíneos periféricos con resultado potencialmente mortal;

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Adicción;
- Dolores de cabeza diarios crónicos que requieren una interrupción transitoria del tratamiento;
- Aumento del dolor de cabeza cuando se interrumpe el tratamiento, que se produce dentro de las 24 a 48 horas y puede continuar durante 72 horas o más, y puede ir acompañado de trastornos autonómicos como náuseas y vómitos.

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en particular los pacientes con colestasis hepática deben recibir una monitorización adecuada.

Este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

No se recomienda el uso concomitante de este medicamento con alcaloides dopaminérgicos del cornezuelo del centeno, simpaticomiméticos alfa (orales y / o nasales), simpaticomiméticos indirectos, crizotinib, idelalisib o enoxacino.

Embarazo

En animales, la experimentación muestra un efecto teratogénico con tartrato de ergotamina. Estos efectos pueden atribuirse a una disminución del flujo sanguíneo útero-placentario.

Hay datos limitados sobre el uso de tartrato de ergotamina durante el embarazo.

Además, este producto tiene propiedades vasoconstrictoras y oxitócicas. Por lo tanto, no debe usarse durante el embarazo.

Lactancia

La ergotamina se excreta en leche materna y puede causar vómitos, diarrea, pulso débil y presión arterial lábil en los niños. Por tanto, el medicamento está contraindicado en madres lactantes.

Fertilidad

En ratas macho que recibieron ergotamina y cafeína por vía oral (1: 100), la fertilidad no se vio afectada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Vuelva a la parte superior de la página

ACTA NO. 02 DE 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha informado de mareos como efecto secundario del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que realicen tareas que requieran habilidades como conducir o utilizar máquinas. Los pacientes con antecedentes de mareos u otros trastornos del sistema nervioso central no deben conducir ni utilizar maquinaria.

DOSIFICACIÓN

Adultos:

La dosis habitual recomendada es de 1 a 2 comprimidos.

Si los síntomas reaparecen después de tomar el medicamento, es posible una segunda ingesta dentro de las 24 horas, siempre que se observe un intervalo de al menos 2 a 3 horas entre las 2 tomas.

La dosis máxima diaria no debe exceder en ningún caso de 4 mg de tartrato de ergotamina (es decir, 4 comprimidos).

Se recomienda contar el número de días de tratamiento realizados al mes. Se debe considerar el tratamiento si el paciente ha requerido más de 2 días de tratamiento por semana durante más de 3 meses.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica (menores de 12 años)

No hay datos sobre el uso de ergotamina en niños. Por lo tanto, no se recomienda el uso en este grupo de edad.

Ancianos (mayores de 65 años)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

INTERACCIONES

Interacciones esperadas que conducen a una contraindicación

Inhibidores potentes de CYP3A4

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como antibióticos macrólidos (p. Ej., Troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa del VIH o de la transcriptasa inversa (p. Ej., Ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antifúngicos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) y ERGOTAMINA TARTRATO + CAFEÍNA, ya que puede provocar un aumento de la exposición a ergotamina y por tanto de su toxicidad pudiendo aparecer cuadros de vasoespasmo e isquemia de las extremidades, de las arterias coronarias o accidentes cerebrovasculares.

Vasoconstrictores

Se debe evitar el uso concomitante de agentes vasoconstrictores incluyendo otros medicamentos que contienen alcaloides del cornezuelo del centeno, sumatriptán, otros agonistas del receptor 5HT1 y nicotina (p.ej. fumar en exceso) ya que puede aumentar el riesgo de vasoconstricción.

Interacciones observadas que conducen a la no recomendación del uso concomitante

Cualquier aumento en las concentraciones plasmáticas de cafeína debido a la interacción con otro (s) fármaco (s) puede resultar en un aumento de la absorción de ergotamina. La cafeína sufre un extenso metabolismo por el CYP1A2 y los fármacos que aumentan o disminuyen la actividad enzimática pueden modular el aclaramiento metabólico de la cafeína. Las fluoroquinolonas, la mexiletina, la fluvoxamina y los anticonceptivos orales pueden aumentar la exposición plasmática a la cafeína. Las interacciones entre la cafeína y los simpaticomiméticos pueden provocar un aumento de la presión arterial.

Interacciones observadas para considerar

Bloqueadores beta

Se han notificado algunos casos de reacciones vasoespásticas en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que contienen ergotamina y propranolol.

Interacciones esperadas a considerar

Inhibidores del CYP3A4 moderados / débiles

Los inhibidores de CYP3A4 de moderados a débiles como cimetidina, clotrimazol, fluconazol, jugo de toronja, quinupristina/dalfopristina y zileuton, también pueden aumentar la exposición a la ergotamina y se requiere precaución para su uso concomitante.



Inhibidores de la recaptación de serotonina

El uso concomitante de ergotamina con inhibidores de la recaptación de serotonina (p. ej., amitriptilina), incluidos los agentes selectivos (p. ej. Sertralina) puede conducir al síndrome serotoninérgico y deben utilizarse con precaución.

Inductores CYP3A4

Los fármacos (p. Ej., Nevirapina, rifampicina) que inducen el CYP3A4 pueden reducir la acción farmacológica de la ergotamina.

No se conocen interacciones farmacocinéticas que involucren a otras isoenzimas del citocromo P450.

Interacciones relacionadas con la Ergotamina

Combinaciones contraindicadas

+ Triptanos (almotriptán, fovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, zolmitriptán, eletriptán): riesgo de hipertensión arterial, vasoconstricción arterial coronaria. Observe un período de 24 horas entre la interrupción del triptán y la ingesta del alcaloide.

+ Macrólidos (excepto espiramicina): ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (reducción de la eliminación hepática de alcaloides del cornezuelo de centeno).

+ Antiproteasas (p. Ej., Amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir): ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático del alcaloide del cornezuelo del centeno).

+ Inhibidores de la transcriptasa inversa (delavirdina, efavirenz): ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático del alcaloide del cornezuelo del centeno).

+ Voriconazol: ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático del alcaloide del cornezuelo del centeno).

+ Quinupristina-dalfopristina (combinada): ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático del alcaloide del cornezuelo del centeno).

+ Estiripentol: ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático de los alcaloides del cornezuelo de centeno).

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



+ **Diltiazem**: ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático del alcaloide del cornezuelo del centeno).

+ **Fenilpropanolamina**: riesgo de vasoconstricción y / o crisis hipertensivas.

+ **Triclabendazol**: ergotismo con posibilidad de necrosis de las extremidades (inhibición del metabolismo hepático de los alcaloides del cornezuelo de centeno). Observe un período de 24 horas entre la interrupción del tratamiento y la ergotamina y viceversa.

Combinaciones no recomendadas

+ **Alcaloides dopaminérgicos del cornezuelo de centeno** (bromocriptina, cabergolina, pergolida, lisurida): riesgo de vasoconstricción y / o brotes hipertensivos.

+ **Simpaticomiméticos alfa** (vía oral y / o nasal) (etilefrina, midodrina, nafazolina, oximetazolina, fenilefrina, sinefrina, tetrizolina, tuaminoheptano, timazolina): riesgo de vasoconstricción y / o picos de hipertensión.

+ **Simpaticomiméticos indirectos** (excepto fenilpropanolamina) (efedrina, fenilefrina, pseudoefedrina): riesgo de vasoconstricción y / o brotes hipertensivos.

Combinaciones sujetas a precauciones de uso.

+ **Betabloqueantes** (propanolol, oxprenolol): ergotismo; se observaron algunos casos de espasmo arterial con isquemia de las extremidades (además de efectos vasculares). Seguimiento clínico reforzado en particular durante las primeras semanas de la combinación.

Interacciones relacionadas con la cafeína

Asociaciones no recomendadas

+ **Enoxacino**: aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína que puede provocar excitaciones y alucinaciones al reducir su metabolismo hepático.

Asociaciones a tener en cuenta

+ **Ciprofloxacino, norfloxacino**: aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína que puede provocar excitaciones y alucinaciones al reducir su metabolismo hepático.

+ **Méxiletina**: aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína, por inhibición de su metabolismo hepático por la mexiletina.



REACCIONES ADVERSAS

Los efectos secundarios más comunes son náuseas y vómitos.

Los siguientes efectos secundarios se han establecido a partir de ensayos clínicos y la experiencia desde la comercialización.

Las frecuencias de la tabla siguiente se dan a título indicativo, según las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

Clases de órganos del sistema	Efectos indeseables
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacciones de hipersensibilidad (tales como: erupción cutánea, edema facial, prurito, urticaria, disnea)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: parestesia en dedos de manos y pies, hipoestesia, dolor de cabeza. Frecuencia no conocida: dependencia, cefaleas crónicas diarias, empeoramiento de las cefaleas al suspender el tratamiento ^a
Trastornos del oído y del laberinto.	Raras: mareos.
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes: cianosis. Raras: bradicardia, taquicardia Muy raras: isquemia de miocardio, infarto de miocardio. Frecuencia no conocida: fibrosis valvular ^d
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: vasoconstricción periférica ^b Raras: aumento de la presión arterial Muy raro: gangrena

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: fibrosis pleural ^d
Desórdenes gastrointestinales	Frecuentes: náuseas y vómitos (no relacionados con la migraña), dolor abdominal. Poco frecuentes: diarrea. Frecuencia no conocida: fibrosis retroperitoneal ^d
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes: dolor en una extremidad, debilidad en una extremidad. Raras: mialgia
Investigaciones	Muy raro: sin pulso
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Raras: ergotismo

^a La ingesta prolongada o excesiva puede provocar dependencia y la aparición de dolores de cabeza diarios crónicos. Cuando se suspende el tratamiento, el dolor de cabeza puede empeorar dentro de las 24 a 48 horas y puede continuar durante 72 horas o más; estos dolores de cabeza pueden ir acompañados de trastornos autonómicos como náuseas y vómitos.

^b Si se observan signos de vasoespasmo, se debe interrumpir la ingesta del medicamento

^c Dependiendo de la dosis de ergotamina, puede producirse una vasoconstricción arterial grave (ergotismo). Esto puede provocar signos y síntomas de isquemia vascular de las extremidades u otros tejidos (como vasoespasmos renales o cerebrales).

^d El uso prolongado o excesivo puede causar fibrosis (especialmente pleural o retroperitoneal). Se han notificado casos raros de fibrosis de la válvula cardíaca.

CONDICIÓN DE VENTA

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA 19.11.0.0.N20

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 POMALIDOMIDA Y BORTEZOMIB

Radicado: 20211176477
Fecha: 01/09/2021
Interesado: SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informar si para el trámite de registro sanitario de estos principios activos es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia y/o farmacocinéticos, con sus respectivos productos de referencia, según corresponda.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que, teniendo en cuenta que el principio activo POMALIDOMIDA está clasificado dentro de uno de los grupos de riesgo sanitario alto por su indicación como antineoplásicos, deben presentar estudios de bioequivalencia acorde a los lineamientos de la Resolución 1124 de 2016. El producto de referencia es POMALYST® de CELGENE.

En relación a la molécula BORTEZOMIB, la sala se permite informar que los productos con IFA Bortezomib pueden estar exentos de estudios de Bioequivalencia teniendo en cuenta que la forma farmacéutica es una solución inyectable. Sin embargo, el producto debe cumplir con lo establecido en el numeral 4 de la Resolución 1124 de 2016. Por lo tanto, se recomienda que los Grupos de Registros sanitario de medicamentos de síntesis y condición de riesgo garanticen el cumplimiento del numeral 4 de la norma en mención para todos los productos cuyo principio activo sea Bortezomib y su forma farmacéutica sea solución inyectable.

3.3.8 NEVIOT CBG 200 MG

Expediente : 20200273
Radicado : 20211065844 / 20211180538
Fecha : 07/09/2021
Interesado : PROCAPS S.A. / GRUPO DE REGISTROS SANITARIOS

Composición:
Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que, revisado el expediente del producto de la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



referencia se evidencia que a la fecha reposa un radicado con No. 20211180538, razón por la cual se solicita su evaluación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar apartir de 12 años de edad, teniendo en cuenta la dosificación del producto en menores de ese grupo etario, la cual dificulta la dosificación en mg por kilo de peso y adicionalmente en niños más pequeños la dificultad para la deglución de preparado farmacéutico sólido. Para este grupo etario existe la alternativa de la solución la cual facilita su dosificación. De acuerdo con lo anterior se acepta la nueva forma farmacéutica así:

Composición:

-Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 200 mg

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad, que puedan deglutir cápsulas, que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al cannabidiol o cualquiera de los ingredientes en el producto.
Niños menores de 2 años.

Precauciones y Advertencias

Lesión hepatocelular

NEVIOT causa elevaciones relacionadas con la dosis de las transaminasas del hígado (alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST]). En estudios controlados para LGS y DS, la incidencia de elevaciones de ALT por encima de 3 veces el límite superior de lo normal (ULN) fue del 13% en pacientes tratados con cannabidiol en comparación con el 1% en pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con cannabidiol tenían niveles de ALT o AST superiores a 20 veces el ULN.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hubo casos de aumento de las transaminasas asociadas con la hospitalización en pacientes que tomaron cannabidiol. En los ensayos clínicos, las elevaciones de las transaminasas séricas típicamente ocurrieron en los primeros dos meses de inicio del tratamiento; sin embargo, hubo algunos casos observados hasta 18 meses después del inicio del tratamiento, particularmente en pacientes que toman valproato concomitante. La resolución de los aumentos de transaminasas se produjo con la interrupción del uso de cannabidiol o la reducción de cannabidiol y / o valproato concomitante en aproximadamente dos tercios de los casos. En aproximadamente un tercio de los casos, las elevaciones de las transaminasas se resolvieron durante el tratamiento continuado con cannabidiol, sin reducción de la dosis.

Factores de riesgo para la elevación de la transaminasa

Valproato concomitante y Clobazam

La mayoría de las elevaciones de ALT se producen en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitante. Considere la interrupción o el ajuste de la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En general, se notificaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN en el 17% de los pacientes que tomaron NEVIOT 20 mg / kg / día en comparación con el 1% en pacientes que tomaron NEVIOT 10 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del LNN presentaron tasas más elevadas de aumento de las transaminasas cuando tomaban cannabidiol. En ensayos controlados en pacientes que tomaron 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de elevaciones de ALT emergentes del tratamiento más de 3 veces el ULN fue del 30% cuando la ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación a 12% cuando la ALT estaba dentro del rango normal al inicio del estudio. Ningún paciente que tomó 10 mg / kg / día de cannabidiol experimentó elevaciones de ALT superiores a 3 veces el ULN cuando el ALT estaba por encima del ULN al inicio del estudio, en comparación con el 2% de los pacientes en los que el ALT estaba dentro del rango normal al inicio.

Monitoreo

En general, las elevaciones de las transaminasas de más de 3 veces el ULN en presencia de bilirrubina elevada sin una explicación alternativa son un predictor importante de lesión hepática grave. La identificación temprana de enzimas hepáticas elevadas puede disminuir el riesgo de un resultado grave. Los pacientes con niveles de transaminasas basales elevados por encima de 3 veces el ULN, acompañados por elevaciones en la bilirrubina por encima de 2 veces el ULN, deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento con NEVIOT.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Antes de comenzar el tratamiento con NEVIOT, deben evaluarse las transaminasas séricas (ALT y AST) y los niveles totales de bilirrubina. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina deben obtenerse al 1, 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento con NEVIOT, y posteriormente periódicamente o según esté clínicamente indicado. Las transaminasas séricas y los niveles totales de bilirrubina también deben evaluarse durante el 1 mes después de los cambios en la dosis de NEVIOT y la adición o los cambios en los medicamentos que se sabe afectan el hígado. Considerar un monitoreo más frecuente de las transaminasas séricas y la bilirrubina en pacientes que toman valproato o que tienen enzimas hepáticas elevadas al inicio del estudio.

Si un paciente desarrolla signos o síntomas clínicos que sugieren una disfunción hepática (p. Ej., Náuseas, vómitos, dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fatiga, anorexia o ictericia u orina oscura), mida rápidamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total y modifique o interrumpa tratamiento con NEVIOT, según corresponda.

Suspenda NEVIOT en cualquier paciente con elevaciones de los niveles de transaminasas superiores a 3 veces los niveles de ULN y de bilirrubina superiores a 2 veces los valores de ULN. Los pacientes con elevaciones de transaminasas sostenidas de más de 5 veces el ULN también deben interrumpir el tratamiento.

Los pacientes con elevaciones prolongadas de transaminasas séricas deben ser evaluados por otras posibles causas.

Considere el ajuste de la dosis de cualquier medicamento coadministrado que se sepa que afecta al hígado (por ejemplo, valproato y clobazam).

Somnolencia y sedación

NEVIOT puede causar somnolencia y sedación. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto sedante de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes para detectar somnolencia y sedación y deben recomendar a los pacientes que no conduzcan u operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente experiencia en NEVIOT para evaluar si esto afecta su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido NEVIOT, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) 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 suicidio Pensamiento o

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



comportamiento comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27863 pacientes tratados con AED fue del 0,43%, en comparación con el 0,24% entre los 16029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente uno Caso de pensamiento o comportamiento suicida 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 sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó tan pronto como una semana después de comenzar 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 medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DEA utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AED evaluados.

Tabla 1: Riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes placebo con eventos por	Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en	Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrica	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos en pacientes con epilepsia que en los ensayos clínicos en pacientes con trastornos psiquiátricos u otras afecciones, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátrica.

Cualquier médico que considere prescribir NEVIOT o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de



enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben AED están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas.

En caso de que surjan pensamientos y comportamientos suicidas durante el tratamiento, considere si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Reacciones de hipersensibilidad

NEVIOT puede causar reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente desarrolla reacciones de hipersensibilidad después del tratamiento con NEVIOT, debe suspenderse el medicamento. NEVIOT está contraindicado en pacientes con una reacción de hipersensibilidad previa al cannabidiol o a cualquiera de los ingredientes del producto.

Retiro de medicamentos antiepilépticos (AED)

Al igual que con la mayoría de los fármacos antiepilépticos, NEVIOT generalmente debe retirarse gradualmente debido al riesgo de un aumento en la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico. Pero si se necesita un retiro debido a un evento adverso grave, se puede considerar una interrupción rápida.

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de CDB en mujeres embarazadas. La administración de cannabidiol a animales preñados produjo evidencia de toxicidad en el desarrollo (aumento de la mortalidad embriofetal en ratas y disminución del peso corporal fetal en conejos; disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales a largo plazo y efectos adversos sobre el sistema reproductivo en crías de ratas) Exposiciones plasmáticas maternas similares a (conejo) o mayores que (rata) que en humanos en dosis terapéuticas (ver Datos en animales). En la población general de EE. UU., El riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

Se desconocen los riesgos de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto involuntario para las poblaciones indicadas.

Datos

Datos de animales

La administración oral de cannabidiol (0, 75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas preñadas durante todo el período de organogénesis dio como resultado la mortalidad embriofetal a la dosis más alta probada. No hubo otros efectos maternos o de desarrollo relacionados con las drogas. La dosis máxima sin efecto para la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



toxicidad embriofetal en ratas se asoció con exposiciones a plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 mg / kg / día.

La administración oral de cannabidiol (0, 50, 80 o 125 mg / kg / día) a conejos embarazadas durante la organogénesis produjo una disminución de los pesos corporales fetales y mayores variaciones estructurales fetales a la dosis más alta probada, que también se asoció con toxicidad materna. La exposición al cannabidiol en plasma materno a nivel sin efectos para la toxicidad del desarrollo embriofetal en conejos fue menor que en los humanos en el RHD.

Cuando se administró por vía oral cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios neuroconductuales (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo del órgano reproductor masculino (testículos pequeños). en la descendencia adulta) y la fertilidad se observaron en la descendencia en la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad en el desarrollo pre y postnatal en ratas se asoció con plasma materno, el cannabidiol expone aproximadamente 9 veces más que en seres humanos en el RHD.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de cannabidiol o sus metabolitos en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de tener CDB y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por el CDB o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de la CDB para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet se han establecido en pacientes de 2 años de edad y mayores.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la CDB en pacientes pediátricos menores de 2 años.

Datos de animales juveniles

Administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en los Días Postnatales (PND) 4-6 seguido de administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en las PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas dio como resultado un aumento del peso corporal, la maduración sexual masculina, los efectos neuroconductuales (disminución de la actividad locomotora y la habituación del sobresalto auditivo), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causó toxicidad en el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con la exposición al cannabidiol aproximadamente 30 veces más que en humanos con la dosis recomendada de 20 mg / kg / día.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de LGS y DS no incluyeron pacientes mayores de 55 años para determinar si respondieron o no de pacientes más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Insuficiencia hepática

Debido a un aumento en la exposición al CBD, los ajustes de dosis son necesarios en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. La CBD no requiere ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Abuso de drogas y dependencia

Sustancia controlada

Abuso

Los estudios relacionados con el abuso en animales muestran que el cannabidiol no produce respuestas conductuales similares a las de los cannabinoides, incluida la generalización del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en un estudio de discriminación de drogas. El cannabidiol tampoco produce la autoadministración animal, lo que sugiere que no produce efectos gratificantes. En un estudio de abuso humano, la administración aguda de cannabidiol a usuarios de drogas recreativas, adultos no dependientes a dosis terapéuticas y supra terapéuticas de 750, 1500 y 4500 mg en estado de ayuno (equivalente respectivamente a 10, 20 y 60 mg / kg en un adulto de 75 kg) produjo respuestas sobre medidas subjetivas positivas, tales como “droga me gusta” y “tomo droga de nuevo” que estaban dentro del rango aceptable de placebo. En contraste, 10 y 30 mg de dronabinol (THC sintético, Lista III) y 2 mg de alprazolam (Lista IV) produjeron grandes aumentos en las medidas subjetivas positivas en comparación con el placebo que fueron estadísticamente significativamente mayores que las producidas por el cannabidiol. En otros estudios clínicos de Fase 1 realizados con cannabidiol, no hubo informes de eventos adversos relacionados con el abuso.

Dependencia

En un estudio de dependencia física en humanos, la administración de cannabidiol 1500 mg / día (750 mg dos veces al día) a adultos durante 28 días no produjo signos ni síntomas de abstinencia durante un período de 6 semanas después de la

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



interrupción del fármaco. Esto sugiere que el cannabidiol no produce dependencia física.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte en el etiquetado:

- Lesión hepatocelular
- Somnolencia y sedación.
- Comportamiento e ideación suicida.
- Reacciones de hipersensibilidad.
- Retirada de fármacos antiepilépticos.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En ensayos controlados y no controlados en pacientes con LGS y DS, 689 pacientes fueron tratados con CDB, incluidos 533 pacientes tratados durante más de 6 meses y 391 pacientes tratados durante más de 1 año. En un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 161 pacientes con SD y LGS fueron tratados con CDB, incluidos 109 pacientes tratados durante más de 6 meses, 91 pacientes tratados durante más de 1 año y 50 pacientes tratados durante más de 2 años.

En ensayos controlados con placebo de pacientes con LGS o DS (incluye los Estudios 1, 2, 3 y un estudio controlado de Fase 2 en DS), 323 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en estos ensayos fue de hasta 14 semanas. Aproximadamente el 46% de los pacientes eran mujeres, el 83% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 2 a 48 años). Todos los pacientes estaban tomando otros AEDs.

En ensayos controlados, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 2,7% para los pacientes que tomaron CDB 10 mg / kg / día, del 11,8% para los pacientes que tomaron CDB 20 mg / kg / día y del 1,3% para los pacientes que recibieron placebo. La causa más frecuente de interrupciones fue la elevación de las transaminasas.

La interrupción de la elevación de las transaminasas se produjo con una incidencia del 1,3% en pacientes que tomaban CDB 10 mg / kg / día, 5,9% en pacientes que tomaban CDB 20 mg / kg / día y 0,4% en pacientes que recibían placebo.

La somnolencia, la sedación y el letargo llevaron a la interrupción del tratamiento en el 3% de los pacientes que tomaron CBD 20 mg / kg / día en comparación con el 0% de los pacientes que tomaron CBD 10 mg / kg / día o con placebo.

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia;

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



disminución del apetito; Diarrea; elevaciones de transaminasas; fatiga, malestar y astenia; erupción; insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño; e infecciones.

La Tabla 2 enumera las reacciones adversas que se informaron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con CBD, y a una tasa mayor que las de placebo en los ensayos controlados con placebo en LGS y DS.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con CANNABIDIOL en ensayos controlados

REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL		Placebo N=227%
	10 mg/kg/	20 mg/kg/d	
Desórdenes Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	1	3
Desórdenes Gastrointestinales			
Disminución del apetito	1	2	5
Diarrea	9	2	9
Pérdida de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, disconfort	3	3	1
Desórdenes del Sistema Nervioso			
Somnolencia	2	2	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	1	1	4
Insomnio, desórdenes del sueño, mala calidad el sueño	1	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresividad, mal humor	3	5	<
Salivación, hipersecreción salival	1	4	<
Trastorno de la marcha	3	2	<
Infecciones			
Infección sistémica	4	4	3
Infección viral	7	1	6
Neumonía	8	5	1
Infección micótica	1	3	0

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Otras infecciones	2	2	2
Otros			
Rash	7	1	3
Hipoxia, Falla respiratoria	3	3	1

Las reacciones adversas fueron similares en LGS y DS en pacientes pediátricos y adultos.

Pérdida de peso

CBD puede causar pérdida de peso. En los ensayos controlados de pacientes con LGS o DS, en función de los pesos medidos, el 16% de los pacientes tratados con CBD tuvo una disminución en el peso de $\geq 5\%$ de su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. La disminución de peso parece estar relacionada con la dosis, con un 18% de pacientes con CBD 20 mg / kg / día que experimentaron una disminución de peso $\geq 5\%$, en comparación con el 9% en pacientes en CBD 10 mg / kg / día. En algunos casos, la disminución del peso se informó como un evento adverso (ver Tabla 2).

Anormalidades hematológicas

El CBD puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En ensayos controlados de pacientes con SLG o SD, la disminución media en la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -0.42 g / dL en pacientes tratados con CBD y -0.03 g / dL en pacientes que recibieron placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio promedio de -1.5% en pacientes tratados con CBD y de -0.4% en pacientes que recibieron placebo.

No hubo efecto en los índices de glóbulos rojos. El treinta por ciento (30%) de los pacientes tratados con CBD desarrollaron una nueva anemia definida por laboratorio durante el curso del estudio (definida como una concentración normal de hemoglobina al inicio del estudio, con un valor informado menor que el límite inferior normal en un momento posterior), frente al 13% de los pacientes tratados con placebo.

Incrementos en la creatinina

El CBD puede causar elevaciones en la creatinina sérica. El mecanismo no ha sido determinado. En estudios controlados en adultos sanos y en pacientes con LGS y DS, se observó un aumento en la creatinina sérica de aproximadamente el 10% en las 2 semanas posteriores al inicio de la CBD. El aumento fue reversible en adultos sanos. La reversibilidad no se evaluó en estudios en SLG y SD.

Interacciones

Efecto de otras drogas en el CBD

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los inhibidores moderados o fuertes de CYP3A4 o CYP2C19

CBD se metaboliza por CYP3A4 y CYP2C19. Por lo tanto, la administración conjunta con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 aumentará las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede resultar en un mayor riesgo de reacciones adversas. Considere una reducción en la dosis de CBD cuando se administra conjuntamente con un inhibidor moderado o fuerte de CYP3A4 o CYP2C19.

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor fuerte de CYP3A4 o CYP2C19 disminuirá las concentraciones plasmáticas de cannabidiol, lo que puede disminuir la eficacia de la CBD.

Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 o CYP2C19 fuerte.

Efecto de CANNABIDIOL sobre otras drogas

Sustratos UGT1A9, UGT2B7, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19

Los datos in vitro predicen las interacciones farmacológicas con los sustratos del CYP1A2 (p. Ej., Teofilina, cafeína), los sustratos del CYP2B6 (p. Ej., Bupropion, efavirenz), la uridina 5 'difosfo glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9). (p. ej., gemfibrozil, lamotrigina, morfina, lorazepam) cuando se administra conjuntamente con CBD. También se predice que la administración conjunta de CBD causa interacciones clínicamente significativas con los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 (por ejemplo, fenitoína). Debido a la posible inhibición de la actividad de la enzima, considere una reducción en la dosis de los sustratos de UGT1A9, UGT2B7, CYP2C8 y CYP2C9, según sea clínicamente adecuado, si se experimentan reacciones adversas cuando se administran concomitantemente con CBD. Debido al potencial tanto para la inducción como para la inhibición de la actividad enzimática, considere ajustar la dosis de los sustratos de CYP1A2 y CYP2B6, según sea clínicamente apropiado.

Sustratos sensibles CYP2C19

Los datos in vivo muestran que la administración conjunta de CBD aumenta las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan (es decir, son sustratos de) CYP2C19 (por ejemplo, diazepam) y puede aumentar el riesgo de reacciones adversas con estos sustratos.

Considere una reducción en la dosis de los sustratos sensibles del CYP2C19, según sea clínicamente apropiado, cuando se administre conjuntamente con CBD.

Clobazam

La administración conjunta de CBD produce un aumento de 3 veces en las concentraciones plasmáticas de N-desmethyloclobazam, el metabolito activo de clobazam (un sustrato de CYP2C19). Esto puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con clobazam. Considere una reducción en la dosis de



clobazam si se experimentan reacciones adversas con clobazam cuando se administran conjuntamente con CBD.

Uso concomitante de CANNABIDIOL y Valproato

El uso concomitante de CBD y valproato aumenta la incidencia de elevaciones de enzimas hepáticas. Se debe considerar la interrupción o reducción de la CBD y / o el valproato concomitante. No se dispone de datos suficientes para evaluar el riesgo de administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y CBD.

Depresores del SNC y alcohol

El uso concomitante de CBD con otros depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación y somnolencia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Debido al riesgo de lesión hepatocelular, obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Debe ser administrado por vía oral.

La dosis inicial es de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día).

Los pacientes que toleran NEVIOT a 5 mg / kg dos veces al día y requieren una reducción adicional de las convulsiones pueden beneficiarse de un aumento de la dosis hasta una dosis de mantenimiento máxima recomendada de 10 mg / kg dos veces al día (20 mg / kg / día), en incrementos semanales de 2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado. Para los pacientes en los que se justifica una titulación más rápida de 10 mg / kg / día a 20 mg / kg / día, la dosis puede aumentarse con una frecuencia mayor que en días alternos. La administración de la dosis de 20 mg / kg / día resultó en reducciones algo mayores en las tasas de crisis que la dosis de mantenimiento recomendada de 10 mg / kg / día, pero con un aumento en las reacciones adversas.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis diaria mg/kg/d						
	5 mg/kg/d		10 mg/kg/d		20 mg/kg/d	
Peso kg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 50 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 100 mg	Solución oral (100 mg / mL)	Cápsulas 200 mg
10 - 20	50 - 100 mg (0.5 - 1 ml)		100 - 200 mg (1 - 2 ml)		200 - 400 mg (2 - 4 ml)	
20- 30	100 - 150 mg (1 - 1.5 ml)	100 - 150 mg (2 -3 cap)	200 - 300 mg (2 - 3 ml)	200 - 300 mg (2 - 3 cap)	400 - 600 mg (4 - 6 ml)	400 - 600 mg (2 - 3 cap)
30- 40	150 - 200 mg (1.5 - 2 ml)	150 - 200 mg (3 - 4 cap)	300 - 400 mg (3 - 4 ml)	300 - 400 mg (3 - 4 cap)	600 - 800 mg (6 - 8 ml)	600 - 800 mg (3 - 4 cap)
40 - 50	200 - 250 mg (2 - 2.5 ml)	200 - 250 mg (4 - 5 cap)	400 - 500 mg (4 - 5 ml)	400 - 500 mg (4 - 5 cap)	800 mg- 1000 mg (8 - 10 ml)	800mg-1000mg (4 - 5 cap)
50 - 60	250 - 300 mg (2.5 - 3 ml)	250 - 300 mg (5 - 6 cap)	500 -600 mg (5 - 6 ml)	500 -600 mg (5 - 6 cap)	1000 - 1200 mg (10 - 12 ml)	1000- 1200 mg (5 - 6 cap)
60 - 70	300 - 350 mg (3 - 3.5 ml)	300 - 350 mg (6 - 7 cap)	600 - 700 mg (6 - 7 ml)	600 - 700 mg (6 - 7 cap)	1200 - 1400 mg (12- 14 ml)	1200-1400mg (6 - 7 cap)
70 - 80	350 - 400 mg (3.5 - 4 ml)	350 - 400 mg (7 - 8 cap)	700 - 800 mg (7 - 8 ml)	700 - 800 mg (7 - 8 cap)	1400 - 1600 mg (14 - 16 ml)	1400-1600mg (7 - 8 cap)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.9.0.0.N10

3.3.3 MEXSANA® POLVO MEDICADO

Expediente : 20191700

Radicado : 20201203307 / 20211225649

Fecha : 03/11/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición

Cada 100g de Polvo contiene ácido bórico 2%

Forma farmacéutica : polvo

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios informa a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que, revisado el expediente del producto de la referencia se evidencia que a la fecha reposa un radicado con No. 20211225649, razón por la cual se solicita su evaluación.

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento por cuanto los estudios presentados son de limitada calidad metodológica y la mayoría son *in vitro*, lo que permite concluir que no existe evidencia científica-clínica que justifique una indicación terapéutica para talcos que reivindiquen el ácido bórico como ingrediente farmacológicamente activo; el ácido bórico está aceptado para ser usado en presentaciones cosméticas; si bien tiene propiedades antisépticas, su uso con fines médicos esta ventajosamente sustituido. Por lo anterior, la Sala recomienda que todas las preparaciones farmacéuticas de talcos que contienen ácido bórico con propósito de actividad terapéutica no sean clasificados como medicamentos, sugiere su traslado a la Sala de Cosméticos y el retiro de las normas farmacológicas. Este concepto modifica lo conceptuado en el Acta 12 de 2021 numeral 3.1.3.1.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 MISOPROSTOL 200 mcg

Expediente: 20156906

Radicado: 20181269781

Fecha: 28/12/2018

Interesado: Grupo Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo / ACME FORMULATION PVT. LTD.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, “*aclarar la norma farmacológica para el producto MISOPROSTOL 200 mcg TABLETAS (oral). Lo anterior teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta 10 de 2019 numeral 3.8.1. SEMNNIMB, en donde se especifican las indicaciones para el producto en cada vía de administración (Oral y Vaginal) y en donde se señala que las indicaciones para la vía oral también incluyen las relacionadas con la actividad como oxitocico, sin embargo, en las normas farmacológicas se registra únicamente en la norma 8.1.9.0.N10 – Enfermedad acido péptica, pero no aparece en la norma 12.1.0.0.N30. para las indicaciones como oxitócico, en esta última norma solo se encuentran las tabletas vaginales y tienen otro ATC.*”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 10 de 2019 numeral 3.8.1. SEMNNIMB en el sentido de que el producto MISOPROSTOL 200 mcg tableta oral.

Norma farmacológica: 8.1.9.0.N10 y 12.1.0.0.N30.



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 11 de febrero de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 02 de 2022 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018