



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 14 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 23 Y 24 DE JUNIO DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA DEL 25 Y 28 DE JUNIO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
- 3.1.10 Modificación de vía de administración**
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales**
- 3.1.13 Unificaciones**
- 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 12 de 2021 SEM

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



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 DYNAPAR® DICLOFENACO 50MG + PARACETAMOL 325MG TABLETAS

Expediente : 20200154
Radicado : 20211063787
Fecha : 06/04/2021
Interesado : TROIKA PHARMACEUTICAL LIMITED

Composición: Cada tableta contiene Diclofenaco de Sodio 50 mg + Paracetamol 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Condiciones musculoesqueléticas dolorosas e inflamatorias

Contraindicaciones:

Diclofenaco :

El diclofenaco de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco. El diclofenaco no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. En estos pacientes se han reportado reacciones anafilácticas graves, raramente mortales, a los AINE. El diclofenaco está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el marco de la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (CABG). Contraindicado en niños menores de 14 años.

Paracetamol:

El paracetamol no debe administrarse a pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad al mismo.

Advertencias y precauciones:

ADVERTENCIAS:

Diclofenaco:

Eventos cardiovasculares:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Todos los AINE, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden tener un riesgo similar de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio e ictus, que pueden ser mortales. Para

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



minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en los pacientes tratados con un AINE, debe administrarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a la aparición de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV graves y sobre los pasos a seguir en caso de que se produzcan.

Hipertensión: Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar la aparición de una nueva hipertensión o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, lo que puede contribuir a aumentar la incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta deteriorada a estas terapias cuando toman AINEs. Los AINE, incluido el diclofenaco, deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a lo largo de este.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema por efectos renales: Se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs. El diclofenaco debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Efectos gastrointestinales: riesgo de ulceración, hemorragia y perforación:
Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar efectos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser mortales. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un efecto adverso gastrointestinal grave con el tratamiento con AINEs es sintomático.

Los AINE deben recetarse con extrema precaución a quienes tengan antecedentes de enfermedad ulcerosa o hemorragia gastrointestinal. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo más de 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia digestiva en comparación con los pacientes que no tienen ninguno de estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con AINE es el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, la mayor duración del tratamiento con AINE, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado de salud general. La mayoría de las notificaciones espontáneas de episodios gastrointestinales mortales se producen en pacientes de edad avanzada o debilitados, por lo que debe tenerse especial cuidado al tratar a esta población. Los pacientes y los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación y un tratamiento adicional si se sospecha de un evento adverso gastrointestinal grave. Esto debe incluir la interrupción del AINE hasta que se descarte un efecto adverso GI grave.

Efectos renales:

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con diclofenaco en pacientes con deshidratación considerable.

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



La administración a largo plazo de AINEs ha provocado necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que tienen una función renal deteriorada, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y los de tercera edad. La interrupción del tratamiento con AINEs suele ir seguida de la recuperación.

Enfermedad renal avanzada :

No se recomienda el tratamiento con diclofenaco en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si debe iniciarse el tratamiento con diclofenaco, es recomendable un estrecho monitoreo de la función renal del paciente.

Reacciones anafilactoide s:

Al igual que con otros AINE, pueden producirse reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida al diclofenaco. El diclofenaco no debe administrarse a pacientes con triada de aspirina. Este complejo de síntomas se presenta típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmos graves y potencialmente mortales después de tomar aspirina u otros AINE. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafilactoide.

Reacciones cutáneas :

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar efectos adversos graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser mortales. Estos eventos graves pueden producirse sin previo aviso. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se debe interrumpir el uso del medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Embarazo:

Al final del embarazo, al igual que con otros AINE, debe evitarse el diclofenaco porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Paracetamol:

No tome el producto para el dolor durante más de 10 días. Si aparecen nuevos síntomas, o si hay enrojecimiento o hinchazón, consulte a un médico porque podrían ser signos de una enfermedad grave. No lo administre con otros productos que contengan Paracetamol.

Como con cualquier medicamento, si está embarazada o amamantando a un bebé, pídale recomendación a un profesional de la salud antes de usar este producto. En caso de sobredosis accidental, póngase en contacto con un médico o un centro de control de

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



intoxicaciones inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental tanto para los adultos como para los niños.

ADVERTENCIA SOBRE EL ALCOHOL : Si suele consumir tres o más bebidas con alcohol al día, debe consultar a su médico para que le indique cuándo y cómo debe tomar Paracetamol y otros analgésicos.

PRECAUCIONES:

Diclofenaco: General:

No se puede esperar que el diclofenaco de sodio reemplace a los corticosteroides o que trate la insuficiencia de los mismos. La interrupción brusca de los corticosteroides puede provocar una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides deben reducirlo lentamente si se decide suspenderlos.

Efectos hepáticos :

Pueden producirse elevaciones de una o más pruebas hepáticas en hasta un 15% de los pacientes que toman AINEs, incluido el diclofenaco. En pacientes bajo tratamiento constante con este medicamento, se recomienda el control periódico de las transaminasas. Se han reportado casos raros de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultados fatales.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o en el que se haya producido una prueba hepática anormal, debe ser evaluado para detectar el desarrollo de una reacción hepática más grave mientras esté en tratamiento con diclofenaco. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con una enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), debe suspenderse el uso de diclofenaco.

Efectos hematológicos :

A veces se observa anemia en pacientes que reciben AINE, incluido el diclofenaco. Esto puede deberse a la retención de líquidos, a la pérdida gastrointestinal oculta o manifiesta, o a un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINE, incluido el diclofenaco, deben someterse a un control de la hemoglobina o el hematocrito si presentan algún signo o síntoma de anemia.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. Aquellos que reciben diclofenaco y que pueden verse afectados negativamente por las alteraciones de la función plaquetaria, como los que padecen trastornos de la coagulación o que reciben anticoagulantes, deben ser monitoreados cuidadosamente.

Asma pre existente :

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



El diclofenaco no debe administrarse a pacientes con sensibilidad al ácido acetilsalicílico y debe utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Embarazo:

El diclofenaco debe utilizarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos:

Debido a los efectos conocidos de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el sistema cardiovascular del feto (cierre del conducto arterioso), debe evitarse su uso durante el embarazo (especialmente al final de este).

Parto y Nacimiento :

Se desconocen los efectos del diclofenaco sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas.

Madres lactantes:

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los bebés lactantes a causa del diclofenaco, se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se suspende el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico:

No está indicado en niños menores de 14 años.

Uso geriátrico:

Al igual que con cualquier AINE, debe tenerse precaución en el tratamiento de personas de la tercera edad (mayores de 65 años).

Paracetamol:

Si se produce una reacción rara de sensibilidad, debe suspenderse el medicamento.

Reacciones adversas

Diclofenaco :

En pacientes que toman diclofenaco sódico, u otros AINE, los eventos adversos más frecuentemente reportados, que se producen en aproximadamente el 1%-10% de los pacientes, son eventos gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación macroscópica, ardor de estómago, náuseas, úlceras gastrointestinales (gástricas/duodenales) y vómitos; Función renal anormal, anemia, mareos, edema, elevación de las enzimas hepáticas, cefaleas, aumento del tiempo de sangrado, prurito, erupciones cutáneas y tinnitus.

Paracetamol:

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



Cuando se utiliza según las indicaciones, el Paracetamol está prácticamente exento de toxicidad o efectos secundarios graves. La clásica irritación gastrointestinal asociada a los antiinflamatorios no esteroideos, incluido el AAS, no se produce con el Paracetamol. Las reacciones de sensibilidad son raras. Pocas veces se ha reportado reactividad cruzada en personas sensibles al AAS. Si se sospecha de sensibilidad, se debe suspender el uso del medicamento.

Interacciones:

Diclofenaco:

Aspirina: Cuando el diclofenaco se administra con aspirina, se reduce su unión a las proteínas. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción; sin embargo, al igual que con otros AINE, no se recomienda en general la administración concomitante de diclofenaco y aspirina debido al potencial de aumento de los efectos adversos.

Metotrexato: Los AINEs podrían potenciar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administran AINEs concomitantemente con metotrexato.

Ciclosporina: El diclofenaco, al igual que otros AINE, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe tener precaución cuando se administra diclofenaco concomitantemente con ciclosporina.

Inhibidores de la ECA: Los reportes sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes que toman AINE de forma concomitante con inhibidores de la ECA.

Diuréticos: El diclofenaco puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas. Durante la terapia concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia de los diuréticos.

Litio : Los AINE han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción del aclaramiento renal del mismo. La concentración mínima media de litio aumentó un 15% y el aclaramiento renal disminuyó aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas por el AINE. Por lo tanto, cuando se administran simultáneamente AINE y litio, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad del litio.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINE en la hemorragia digestiva son sinérgicos, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto tienen un riesgo de hemorragia digestiva grave mayor que los usuarios de cualquiera de ellos por separado.



Paracetamol:

Se ha reportado que los pacientes que se medican concomitantemente con anticoagulantes como la warfarina y dosis regulares de Paracetamol presentan ocasionalmente elevaciones imprevistas de su INR. Los médicos deben ser conscientes de esta posible interacción y monitorear estrechamente el INR en estos pacientes mientras se establece el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Una tableta dos - tres veces al día después de las comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado 20211063787

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

Composición: Cada tableta contiene Diclofenaco de Sodio 50 mg + Paracetamol 325 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Condiciones musculoesqueléticas dolorosas leves a moderadas.

Contraindicaciones

Diclofenaco :

El diclofenaco de sodio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco. El diclofenaco no debe administrarse a pacientes que hayan experimentado asma, urticaria u otras reacciones de tipo alérgico después de tomar aspirina u otros AINE. En estos pacientes se han reportado reacciones anafilácticas graves, raramente mortales, a los AINE. El diclofenaco está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en el marco de la cirugía de injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

Contraindicado en niños menores de 14 años.

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



Paracetamol:

El paracetamol no debe administrarse a pacientes que hayan mostrado previamente hipersensibilidad al mismo.

Advertencias y precauciones:

ADVERTENCIAS:

Diclofenaco:

Eventos cardiovasculares:

Eventos trombóticos cardiovasculares: Todos los AINE, tanto los selectivos como los no selectivos de la COX-2, pueden tener un riesgo similar de eventos trombóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio e ictus, que pueden ser mortales. Para minimizar el riesgo potencial de un evento CV adverso en los pacientes tratados con un AINE, debe administrarse la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos a la aparición de tales eventos, incluso en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de eventos CV graves y sobre los pasos a seguir en caso de que se produzcan.

Hipertensión: Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar la aparición de una nueva hipertensión o el empeoramiento de una hipertensión preexistente, lo que puede contribuir a aumentar la incidencia de eventos CV. Los pacientes que toman tiazidas o diuréticos de asa pueden tener una respuesta deteriorada a estas terapias cuando toman AINEs. Los AINE, incluido el diclofenaco, deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión. La presión arterial (PA) debe controlarse estrechamente durante el inicio del tratamiento con AINE y a lo largo de este.

Insuficiencia cardíaca congestiva y edema por efectos renales: Se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes que toman AINEs. El diclofenaco debe utilizarse con precaución en pacientes con retención de líquidos o insuficiencia cardíaca.

Efectos gastrointestinales: riesgo de ulceración, hemorragia y perforación:

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar efectos adversos gastrointestinales (GI) graves, como inflamación, hemorragia, ulceración y perforación del estómago, el intestino delgado o el intestino grueso, que pueden ser mortales. Sólo uno de cada cinco pacientes que desarrollan un efecto adverso gastrointestinal grave con el tratamiento con AINEs es sintomático.

Los AINE deben recetarse con extrema precaución a quienes tengan antecedentes de enfermedad ulcerosa o hemorragia gastrointestinal. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal que utilizan AINEs tienen un riesgo más de 10 veces mayor de desarrollar una hemorragia digestiva en comparación con los pacientes que no tienen ninguno de estos factores de riesgo.

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



Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes tratados con AINE es el uso concomitante de corticoides orales o anticoagulantes, la mayor duración del tratamiento con AINE, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el mal estado de salud general. La mayoría de las notificaciones espontáneas de episodios gastrointestinales mortales se producen en pacientes de edad avanzada o debilitados, por lo que debe tenerse especial cuidado al tratar a esta población. Los pacientes y los médicos deben estar atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con AINEs e iniciar rápidamente una evaluación y un tratamiento adicional si se sospecha de un evento adverso gastrointestinal grave. Esto debe incluir la interrupción del AINE hasta que se descarte un efecto adverso GI grave.

Efectos renales:

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con diclofenaco en pacientes con deshidratación considerable.

La administración a largo plazo de AINEs ha provocado necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son los que tienen una función renal deteriorada, insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA y los de tercera edad. La interrupción del tratamiento con AINEs suele ir seguida de la recuperación.

Enfermedad renal avanzada :

No se recomienda el tratamiento con diclofenaco en pacientes con enfermedad renal avanzada. Si debe iniciarse el tratamiento con diclofenaco, es recomendable un estrecho monitoreo de la función renal del paciente.

Reacciones anafilactoide s:

Al igual que con otros AINE, pueden producirse reacciones anafilactoides en pacientes sin exposición previa conocida al diclofenaco. El diclofenaco no debe administrarse a pacientes con tríada de aspirina. Este complejo de síntomas se presenta típicamente en pacientes asmáticos que experimentan rinitis con o sin pólipos nasales, o que presentan broncoespasmos graves y potencialmente mortales después de tomar aspirina u otros AINE. Debe buscarse ayuda de emergencia en los casos en que se produzca una reacción anafilactoide.

Reacciones cutáneas :

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden provocar efectos adversos graves en la piel, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson (SJS) y necrólisis

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



epidérmica tóxica (TEN), que pueden ser mortales. Estos eventos graves pueden producirse sin previo aviso. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de las manifestaciones cutáneas graves y se debe interrumpir el uso del medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Embarazo:

Al final del embarazo, al igual que con otros AINE, debe evitarse el diclofenaco porque puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso.

Paracetamol:

No tome el producto para el dolor durante más de 10 días. Si aparecen nuevos síntomas, o si hay enrojecimiento o hinchazón, consulte a un médico porque podrían ser signos de una enfermedad grave. No lo administre con otros productos que contengan Paracetamol.

Como con cualquier medicamento, si está embarazada o amamantando a un bebé, pídale recomendación a un profesional de la salud antes de usar este producto. En caso de sobredosis accidental, póngase en contacto con un médico o un centro de control de intoxicaciones inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental tanto para los adultos como para los niños.

ADVERTENCIA SOBRE EL ALCOHOL: Si suele consumir tres o más bebidas con alcohol al día, debe consultar a su médico para que le indique cuándo y cómo debe tomar Paracetamol y otros analgésicos.

PRECAUCIONES:

Diclofenaco: General:

No se puede esperar que el diclofenaco de sodio reemplace a los corticosteroides o que trate la insuficiencia de los mismos. La interrupción brusca de los corticosteroides puede provocar una exacerbación de la enfermedad. Los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con corticosteroides deben reducirlo lentamente si se decide suspenderlos.

Efectos hepáticos :

Pueden producirse elevaciones de una o más pruebas hepáticas en hasta un 15% de los pacientes que toman AINEs, incluido el diclofenaco. En pacientes bajo tratamiento constante con este medicamento, se recomienda el control periódico de las transaminasas. Se han reportado casos raros de reacciones hepáticas graves, incluyendo ictericia y hepatitis fulminante fatal, necrosis hepática e insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultados fatales.

Un paciente con síntomas y/o signos que sugieran una disfunción hepática, o en el que se haya producido una prueba hepática anormal, debe ser evaluado para detectar

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



el desarrollo de una reacción hepática más grave mientras esté en tratamiento con diclofenaco. Si se desarrollan signos y síntomas clínicos consistentes con una enfermedad hepática, o si se producen manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea, etc.), debe suspenderse el uso de diclofenaco.

Efectos hematológicos :

A veces se observa anemia en pacientes que reciben AINE, incluido el diclofenaco. Esto puede deberse a la retención de líquidos, a la pérdida gastrointestinal oculta o manifiesta, o a un efecto incompletamente descrito sobre la eritropoyesis. Los pacientes en tratamiento a largo plazo con AINE, incluido el diclofenaco, deben someterse a un control de la hemoglobina o el hematocrito si presentan algún signo o síntoma de anemia.

Los AINEs inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. Aquellos que reciben diclofenaco y que pueden verse afectados negativamente por las alteraciones de la función plaquetaria, como los que padecen trastornos de la coagulación o que reciben anticoagulantes, deben ser monitoreados cuidadosamente.

Asma pre existente :

El diclofenaco no debe administrarse a pacientes con sensibilidad al ácido acetilsalicílico y debe utilizarse con precaución en pacientes con asma preexistente.

Embarazo:

El diclofenaco debe utilizarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos:

Debido a los efectos conocidos de los antiinflamatorios no esteroideos sobre el sistema cardiovascular del feto (cierre del conducto arterioso), debe evitarse su uso durante el embarazo (especialmente al final de este).

Parto y Nacimiento :

Se desconocen los efectos del diclofenaco sobre el trabajo de parto y el parto en mujeres embarazadas.

Madres lactantes:

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los bebés lactantes a causa del diclofenaco, se debe decidir si se interrumpe la lactancia o se suspende el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

Uso pediátrico:

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



No está indicado en niños menores de 14 años.

Uso geriátrico:

Al igual que con cualquier AINE, debe tenerse precaución en el tratamiento de personas de la tercera edad (mayores de 65 años).

Paracetamol:

Si se produce una reacción rara de sensibilidad, debe suspenderse el medicamento.

Reacciones adversas:

Diclofenaco :

En pacientes que toman diclofenaco sódico, u otros AINE, los eventos adversos más frecuentemente reportados, que se producen en aproximadamente el 1%-10% de los pacientes, son eventos gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, hemorragia/perforación macroscópica, ardor de estómago, náuseas, úlceras gastrointestinales (gástricas/duodenales) y vómitos; Función renal anormal, anemia, mareos, edema, elevación de las enzimas hepáticas, cefaleas, aumento del tiempo de sangrado, prurito, erupciones cutáneas y tinnitus.

Paracetamol:

Cuando se utiliza según las indicaciones, el Paracetamol está prácticamente exento de toxicidad o efectos secundarios graves. La clásica irritación gastrointestinal asociada a los antiinflamatorios no esteroideos, incluido el AAS, no se produce con el Paracetamol. Las reacciones de sensibilidad son raras. Pocas veces se ha reportado reactividad cruzada en personas sensibles al AAS. Si se sospecha de sensibilidad, se debe suspender el uso del medicamento.

Interacciones:

Diclofenaco:

Aspirina: Cuando el diclofenaco se administra con aspirina, se reduce su unión a las proteínas. Se desconoce la importancia clínica de esta interacción; sin embargo, al igual que con otros AINE, no se recomienda en general la administración concomitante de diclofenaco y aspirina debido al potencial de aumento de los efectos adversos.

Metotrexato: Los AINEs podrían potenciar la toxicidad del metotrexato. Se debe tener precaución cuando se administran AINEs concomitantemente con metotrexato.

Ciclosporina: El diclofenaco, al igual que otros AINE, puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe tener precaución cuando se administra diclofenaco concomitantemente con ciclosporina.

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



Inhibidores de la ECA: Los reportes sugieren que los AINE pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Esta interacción debe tenerse en cuenta en pacientes que toman AINE de forma concomitante con inhibidores de la ECA.

Diuréticos: El diclofenaco puede reducir el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Esta respuesta se ha atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas. Durante la terapia concomitante con AINEs, el paciente debe ser observado de cerca para detectar signos de insuficiencia renal, así como para asegurar la eficacia de los diuréticos.

Litio : Los AINE han producido una elevación de los niveles plasmáticos de litio y una reducción del aclaramiento renal del mismo. La concentración mínima media de litio aumentó un 15% y el aclaramiento renal disminuyó aproximadamente un 20%. Estos efectos se han atribuido a la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas por el AINE. Por lo tanto, cuando se administran simultáneamente AINE y litio, los sujetos deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de toxicidad del litio.

Warfarina: Los efectos de la warfarina y los AINE en la hemorragia digestiva son sinérgicos, de modo que los usuarios de ambos medicamentos en conjunto tienen un riesgo de hemorragia digestiva grave mayor que los usuarios de cualquiera de ellos por separado.

Paracetamol:

Se ha reportado que los pacientes que se medican concomitantemente con anticoagulantes como la warfarina y dosis regulares de Paracetamol presentan ocasionalmente elevaciones imprevistas de su INR. Los médicos deben ser conscientes de esta posible interacción y monitorear estrechamente el INR en estos pacientes mientras se establece el tratamiento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Una tableta dos - tres veces al día después de las comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

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

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



Adicionalmente, la Sala considera que se debe ajustar el Inserto al presente concepto.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 IBUPROFENO 200 MG + ACETAMINOFÉN 250 MG + CAFEÍNA 65 MG

Expediente : 20174625
Radicado : 20191251477 / 20211031905
Fecha : 23/02/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 200 mg de Ibuprofeno + 250 mg de Acetaminofén + 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012732 emitido mediante Acta 13 del 2020 numeral 3.1.5.2 SEM. 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
- Información para prescripción, allegada mediante radicado No. 20211031905

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 200 mg de Ibuprofeno + 250 mg de Acetaminofén + 65 mg de Cafeína

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:
Analgésico

Contraindicaciones:

- Crisis de asma asociada a la administración de antiinflamatorios no esteroideos
- Broncoespasmo
- Rinitis aguda
- Polipos nasales

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



- Edema angioneurótico
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)
- Derrame cerebral
- Hemorragia gastrointestinal
- Hemorragia gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos
- Hipersensibilidad a los arilcarboxílicos
- Hipersensibilidad a los derivados xánticos
- Hipersensibilidad a los salicilatos
- Hipersensibilidad a uno de los componentes
- Insuficiencia cardíaca grave no controlada
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave: aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min
- Lupus eritematoso agudo diseminado
- Niños menores de 12 años
- Perforación gastrointestinal asociada a la administración de AINES
- Úlcera gastroduodenal en evolución
- Embarazo, 4 últimos meses

Advertencias y precauciones:

Ibuprofeno

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) el ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINE. El uso concomitante con el ácido acético salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya:

enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones

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



adversas a los AINE, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales.

Los AINE deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología. Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINE, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con AINE, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINE, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debida a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas. Los AINE pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como

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



medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

Manténgase fuera del alcance de los niños. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día) se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINE, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento de este, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos. Se debe tener una precaución especial con aquellos

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



pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo, warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Relacionadas con el Acetaminofén

- **Acetaminofén se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con insuficiencia renal y hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).**
- **Se debe administrar acetaminofén con precaución en pacientes con malnutrición crónica o deshidratados.**
- **La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,- al día) puede provocar daño hepático.**
- **En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén repartidos en varias tomas.**
- **Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.**
- **Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.**
- **Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.**
- **El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén puede dar lugar a cuadros de intoxicación.**
- **Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén.**
- **Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.**
- **Acetaminofén se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares o con insuficiencia renal y hepática (en este último caso, el uso ocasional es**

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



- aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos).
- Se debe administrar acetaminofén con precaución en pacientes con malnutrición crónica o deshidratados.
 - La utilización de acetaminofén en pacientes que consumen habitualmente alcohol (3 o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor,- al día) puede provocar daño hepático.
 - En alcohólicos crónicos, no se debe administrar más de 2 g/día de acetaminofén repartidos en varias tomas.
 - Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas.
 - Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén.
 - Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente.
 - El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén puede dar lugar a cuadros de intoxicación.
 - Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén.
 - Se han producido comunicaciones de casos de hepatotoxicidad con dosis diarias inferiores a 4g.

Relacionadas con la cafeína:

- Se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos. En estos casos se recomienda reducir la dosis de cafeína a 100 mg/día (2 comprimidos).
- En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.
- La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina ...) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este

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



medicamento.

- **Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis.**
- **En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.**
- **En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.**
- **Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.**

Reacciones adversas:

Acetaminofén: Sin una frecuencia definida para cada síntoma han sido reportados angioedema, mareo, rash, prurito, desorientación, urticaria, neutropenia, hepatotoxicidad, neumonitis, falla hepática, edema laríngeo y síndrome de Stevens-Johnson.

Ibuprofeno: **Los más frecuentes son de origen gastrointestinal entre los que se destacan náuseas (3-9%), epigastralgia (3-9%) y pirosis (3-9%).**

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 (AINE).

Cafeína: Con el uso de la cafeína se han reportado insomnio, irritabilidad y nerviosismo con su consumo.

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 la warfarina y además

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



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 beta-adrenérgicos. 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: Tomar 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

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N40

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

Adicionalmente, la Sala recomienda negar la IPP, por cuanto el interesado no se ajusta en reacciones adversas, precauciones y advertencias al presente concepto.

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



3.1.5.2 NEVIOT CBG 200 mg

Expediente : 20200273
Radicado : 20211065844
Fecha : 08/04/2021
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene Cannabidiol 25 mg
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:

Indicado para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), el síndrome de Dravet (SD) o el complejo de esclerosis tuberosa (CET) en pacientes de 1 año de edad o mayores.

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.

Precauciones y Advertencias

Lesión hepatocelular

NEVIOT puede causar elevaciones de las transaminasas del hígado relacionadas con la dosis (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% (ULN) fue del 13% (dosis de 10 y 20 mg / kg / día) y del 12% (dosis de 25 mg / kg / día) 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

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



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 ocurrieron en pacientes que tomaban valproato concomitante. El uso concomitante de clobazam también aumentó la incidencia de elevaciones de transaminasas, aunque en menor medida que el valproato. En pacientes tratados con cannabidiol con LGS o DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 30% en pacientes que tomaron valproato y clobazam concomitantes, 21% en pacientes que tomaron valproato concomitante (sin clobazam), 4% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 3% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. En pacientes tratados con cannabidiol con CET (25 mg / kg / día), la incidencia de elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN fue del 20% en pacientes que tomaban valproato concomitante y clobazam, 25% en pacientes que tomaban valproato concomitante (sin clobazam), 0% en pacientes que toman clobazam concomitante (sin valproato) y 6% en pacientes que no toman ninguno de los medicamentos. Considere la posibilidad de suspender o ajustar la dosis de valproato o clobazam si se producen elevaciones de las enzimas hepáticas.

Dosis

Las elevaciones de las transaminasas están relacionadas con la dosis. En pacientes con SD o LGS (10 y 20 mg / kg / día) o CET (25 mg / kg / día), se informaron elevaciones de ALT superiores a 3 veces el LSN en el 17% y el 12% de los pacientes que tomaron cannabidiol 20 o 25 mg / kg / día, respectivamente, en comparación con el 1% en los pacientes que tomaron cannabidiol 10 mg / kg / día. El riesgo de elevaciones de ALT fue mayor (25%) en pacientes con CET que recibieron una dosis superior a la dosis de mantenimiento recomendada de 25 mg / kg / día.

Elevaciones basales de transaminasas

Los pacientes con niveles basales de transaminasas por encima del ULN tuvieron tasas más altas de elevaciones de transaminasas cuando tomaron cannabidiol. En los ensayos controlados con DS y LGS en pacientes que toman 20 mg / kg / día de cannabidiol, la frecuencia de las elevaciones emergentes de ALT del tratamiento superiores a 3 veces el ULN fue del 30% cuando el ALT estaba por encima del ULN en basal, en comparación con el 12% cuando 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 cannabidiol.

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



Antes de comenzar el tratamiento con cannabidiol, 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 cannabidiol, 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 cannabidiol 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

En estudios controlados para LGS y DS (dosis de 10 y 20 mg / kg / día), la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 32% en pacientes tratados con cannabidiol (27% y 34% de los pacientes que tomaron 10 o 20 mg de cannabidiol / kg / día, respectivamente), en comparación con el 11% en pacientes con placebo y generalmente estuvo relacionado con la dosis. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (46% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 16% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En el estudio controlado para TSC, la incidencia de somnolencia y sedación (incluido letargo) fue del 19% en pacientes tratados con cannabidiol (25 mg / kg / día), en comparación con el 17% en pacientes con placebo. La tasa fue mayor en pacientes con clobazam concomitante (33% en pacientes tratados con cannabidiol que tomaron clobazam en comparación con 14% en pacientes tratados con cannabidiol que no recibieron clobazam). En general, estos efectos fueron más comunes al inicio del tratamiento y pueden disminuir con el tratamiento continuo. Otros depresores del SNC, incluido el alcohol, podrían potenciar la somnolencia y el efecto de sedación de NEVIOT. Los prescriptores deben monitorear a los pacientes en busca de somnolencia y sedación y deben aconsejar a los pacientes que no conduzcan ni operen maquinaria hasta que hayan adquirido suficiente

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



experiencia en el canabidiol para evaluar si afecta negativamente su capacidad para conducir u operar 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 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 AED 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

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



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)

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

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



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 en plasma materno de cannabidiol (AUC) aproximadamente 16 y 9 veces más que en humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 20 y 25 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.

Cuando se administró cannabidiol (75, 150 o 250 mg / kg / día) a ratas por vía oral durante el embarazo y la lactancia, disminución del crecimiento, retraso de la maduración sexual, cambios en el comportamiento neurológico (disminución de la actividad) y efectos adversos en el desarrollo de los órganos reproductivos masculinos (testículos pequeños en la descendencia adulta) y se observó fertilidad en la descendencia a la dosis media y alta. Estos efectos ocurrieron en ausencia de toxicidad materna. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo prenatal y posnatal en ratas se asoció con exposiciones a cannabidiol en plasma materno aproximadamente 9 y 5 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

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 SLG, SD o CET se han establecido en pacientes de 1 año de edad y mayores. El uso de CBD en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados en pacientes de 2 años de edad y mayores con LGS y DS y en pacientes de 1 año de edad y mayores con TSC

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CBD en pacientes pediátricos menores de 1 año.

Datos de animales juveniles

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



La administración de cannabidiol (dosis subcutáneas de 0 o 15 mg / kg en días postnatales (PND) 4-6 seguidos de la administración oral de 0, 100, 150 o 250 mg / kg en PND 7-77) a ratas juveniles durante 10 semanas resultó en aumento de peso corporal, retraso de la maduración sexual masculina, efectos del comportamiento neurológico (disminución de la actividad locomotora y habituación auditiva de sobresalto), aumento de la densidad mineral ósea y vacuolación de hepatocitos hepáticos. No se estableció una dosis sin efecto. La dosis más baja que causa toxicidad para el desarrollo en ratas juveniles (15 sc / 100 po mg / kg) se asoció con exposiciones al cannabidiol (AUC) aproximadamente 15 y 8 veces mayores que en humanos con RHD de 20 y 25 mg / kg / día, respectivamente.

Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de CBD en el tratamiento de SLG, SD y CET 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.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas importantes se describen en otra parte en el etiquetado:

- Lesión hepatocelular

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



- 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 un programa de acceso ampliado y otros programas de uso compasivo, 271 pacientes con SD, LGS o TSC fueron tratados con CBD, incluidos 237 pacientes tratados durante más de 6 meses, 204 pacientes tratados durante más de 1 año y 140 pacientes tratados durante más de 2 años.

Pacientes con SLG o SD

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 con LGS o SD tratados con CDB (incidencia de al menos el 10% y mayor que el placebo) fueron somnolencia; disminución del apetito, diarrea, elevación de transaminasas, fatiga, malestar y astenia, erupción, insomnio, trastorno del sueño y mala calidad del sueño e infecciones.

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



La Tabla 4 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 4: Reacciones adversas en pacientes tratados con CANNABIDIOL en ensayos controlados

REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL		Placebo N=227%
	10 mg/kg/día N=75%	20 mg/kg/día N=238%	
Desórdenes Hepáticos			
Transaminasas elevadas	8	16	3
Desórdenes Gastrointestinales			
Disminución del apetito	16	22	5
Diarrea	9	20	9
Pérdida de peso	3	5	1
Gastroenteritis	0	4	1
Dolor abdominal, disconfort	3	3	1
Desórdenes del Sistema Nervioso			
Somnolencia	23	25	8
Sedación	3	6	1
Letargo	4	8	2
Fatiga, malestar, astenia	11	12	4
Insomnio, desórdenes del sueño, mala calidad el sueño	11	5	4
Irritabilidad, agitación	9	5	2
Agresividad, mal humor	3	5	<1
Salivación, hipersecreción salival	1	4	<1
Trastorno de la marcha	3	2	<1
Infecciones			
Infección sistémica	41	40	31
Infección viral	7	11	6
Neumonía	8	5	1
Infección micótica	1	3	0
Otras infecciones	25	21	24
Otros			
Rash	7	13	3
Hipoxia, Falla respiratoria	3	3	1

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



Las reacciones adversas fueron similares en LGS y DS en pacientes pediátricos y adultos.

Pacientes con CET

En un ensayo controlado con placebo de pacientes con TSC (Estudio 4), 148 pacientes recibieron CBD. Las reacciones adversas se presentan a continuación; La duración del tratamiento en este ensayo fue de hasta 16 semanas. Aproximadamente el 42% de los pacientes eran mujeres, el 90% eran caucásicos y la edad media era de 14 años (rango de 1 a 57 años). Todos los pacientes excepto uno (grupo de 25 mg / kg / día) estaban tomando otros AED. En el ensayo controlado en TSC, la tasa de interrupción como resultado de cualquier reacción adversa fue del 11% para los pacientes que tomaron CBD 25 mg / kg / día y del 3% para los pacientes con placebo. La causa más frecuente de interrupción fue erupción cutánea (5%).

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en pacientes tratados con CBD con CET (incidencia de al menos 10% a la dosis recomendada y mayor que placebo) fueron diarrea; elevaciones de transaminasas; disminución del apetito; somnolencia; pirexia; y vómitos

La Tabla 5 enumera las reacciones adversas que se informaron en al menos el 3% de los pacientes tratados con CBD, y a una tasa mayor que las de placebo, en el ensayo controlado con placebo en CET.

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con CBD en un ensayo controlado de CET. (Estudio 4)

REACCIONES ADVERSAS	CANNABIDIOL	Placebo
	25 mg/kg/día	
	N=75%	N=76%
Cambios hematológicos		
Anemia	7	1
Conteo decreciente de plaquetas	5	1
Conteo incrementado de eosinófilos	5	0
Desórdenes Hepáticos		
Transaminasas elevadas	25	0
Desórdenes Gastrointestinales		
Diarrea	31	25
Pérdida de apetito	20	12
Vómito	17	9
Náusea	9	3
Gastroenteritis	8	1

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



Pérdida de peso	7	0
Desórdenes del Sistema Nervioso		
Somnolencia	13	9
Trastorno de la marcha	9	5
Fatiga, malestar, astenia	5	1
Infecciones		
Infección de oído	8	3
Infección del tracto urinario	5	0
Neumonía	4	1
Otros		
Pirexia	19	8
Rash	8	4
Rinorrea	4	0

Las reacciones adversas fueron similares en pacientes pediátricos y adultos con CET.

Reacciones adversas adicionales en pacientes con SLG, SD o CET. 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 el ensayo controlado de pacientes con TSC (25 mg / kg / día), el 31% de los pacientes tratados con CBD tuvieron una disminución de peso de al menos su peso inicial, en comparación con el 8% de los pacientes que recibieron placebo. En algunos casos, la disminución de peso se informó como un evento adverso (ver Tablas 4 y 5).

Anormalidades hematológicas

El CBD puede causar disminuciones en la hemoglobina y el hematocrito. En ensayos controlados de pacientes con LGS o DS, la disminución media de la hemoglobina desde el inicio hasta el final del tratamiento fue de -0.42 g / dL en pacientes tratados con CBD que recibieron 10 o 20 mg / kg / día y -0.03 g / dL en pacientes con placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de -1.5% en pacientes tratados con CBD y de -0.4% en pacientes con placebo. En el ensayo de pacientes con CET, la disminución media de la hemoglobina desde el inicio hasta el tratamiento final fue -0.37 g / dL en pacientes tratados con CBD que reciben 25 mg / kg / día y 0.07 g / dL en pacientes en placebo. También se observó una disminución correspondiente en el hematocrito, con un cambio medio de -1.2% en pacientes tratados con CBD y -0.2% en pacientes con placebo.

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 con LSG y SD tratados con placebo y 15% de pacientes con CET.

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, SD y CTE.

Interacciones

Efecto de otras drogas en el CBD

Inductores fuertes CYP3A4 o CYP2C19

La administración conjunta con un inductor potente de CYP3A4 y CYP2C19 (rifampicina 600 mg una vez al día) disminuyó las concentraciones plasmáticas de cannabidiol y 7-OH-CBD en aproximadamente un 32% y un 63%. Se desconoce el impacto de tales cambios en la eficacia del CBD. Considere un aumento en la dosis de CBD (basado en la respuesta clínica y la tolerabilidad) hasta 2 veces, cuando se coadministra con un inductor CYP3A4 y / 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

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



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-desmethyclobazam, 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.

Uso concomitante de CBD y diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) o inhibidores de calcineurina

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con inhibidores de mTOR (por ejemplo, everolimus) o inhibidores de calcineurina (por ejemplo, tacrolimus). Los informes en la literatura sugieren que la administración de cannabidiol resultó en un aumento de los niveles séricos de everolimus, sirolimus o tacrolimus. El mecanismo de aumento en las concentraciones de mTOR o inhibidores de la calcineurina no se entiende claramente. Considere una reducción en la dosis de everolimus, sirolimus o tacrolimus, si se experimentan reacciones adversas con esos medicamentos cuando se administran conjuntamente con 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, se debe obtener transaminasas séricas (ALT y AST) y niveles de bilirrubina total en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento. Dosificación para las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox- Gastaut o el síndrome de Dravet

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Después de una semana, la dosis se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 5 mg / kg dos veces al día (10 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

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



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.

Dosificación para convulsiones asociadas con el complejo de esclerosis tuberosa

- La dosis inicial es de 2.5 mg / kg por vía oral dos veces al día (5 mg / kg / día).
- Aumente la dosis en incrementos semanales de 2.5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día), según lo tolerado, a una dosis de mantenimiento recomendada de 12,5 mg / kg dos veces al día (25 mg / kg / día). Para pacientes para los cuales se justifica una titulación más rápida a 25 mg / kg / día, la dosis no se puede aumentar más con frecuencia que cada dos días.
- La eficacia de dosis inferiores a 12,5 mg / kg dos veces al día no se ha estudiado en pacientes con TSC.

Instrucciones de Administración

Los alimentos pueden afectar los niveles de NEVIOT.

Se recomienda una dosificación constante de NEVIOT con respecto a las comidas para reducir la variabilidad en la exposición al plasma de cannabidiol.

Las cápsulas deben ser administradas por vía oral. Deben tragarse enteras, no deben masticarse. Tomar con suficiente agua.

Descontinuación de NEVIOT

Cuando se suspende NEVIOT, la dosis debe disminuirse gradualmente. Al igual que con todos los fármacos antiepilépticos, debe evitarse la interrupción brusca cuando sea posible, para minimizar el riesgo de aumento de la frecuencia de las crisis y el estado epiléptico.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Puede ser necesario tener una titulación de dosis más lenta en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en pacientes sin insuficiencia hepática (consulte la Tabla 2).

NEVIOT no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Tabla 2: Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Deterioro hepático	Dosis inicial	En pacientes con SLG o SD	En pacientes con CET
		Rango de dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento
Leve	2,5 mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día)	5 a 10 mg / kg dos veces al día (10 a 20 mg / kg / día)	12.5 mg / kg dos veces al día (25 mg / kg / día)
Moderado	1,25 mg / kg dos veces al día (2,5 mg / kg / día)	2,5 a 5 mg / kg dos veces al día (5 a 10 mg / kg / día)	6.25 mg / kg dos veces al día (12.5 mg / kg / día)

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



Severo	0,5 mg / kg dos veces al día (1 mg / kg / día)	1 a 2 mg / kg dos veces al día (2 a 4 mg / kg / día)	2,5mg / kg dos veces al día (5 mg / kg / día)
--------	---	---	--

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- 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 recomienda que el interesado debe justificar:

- La forma farmacéutica en cápsula y las concentraciones propuestas, teniendo en cuenta que esto puede ser una limitante para la posología, considerando que los esquemas de dosis recomendado se establecen en mg/kg, lo que podría dificultar la individualización terapéutica.
- La indicación de esclerosis tuberosa puesto que no ha sido evaluada ni aprobada por la sala y el interesado no presenta información que la soporte. Así mismo, justificar el retiro del término refractario en la indicación.
- El cambio de grupo etario, teniendo en cuenta que lo aceptado es 2 años y el interesado no ha presentado información que justifique este cambio.

Adicionalmente, respecto a las concentraciones de 25 mg, 50 mg y 100 mg, el interesado debe realizar el trámite correspondiente (EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA CON FINES DE REGISTRO SANITARIO) de nuevas concentraciones para cada una de estas.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 TACROLIMUS 5MG CAPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20192753
Radicado : 20201216775
Fecha : 19/11/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A
Fabricante : LEK PHARMACEUTICALS, ESLOVENIA

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



Composición: Cada capsula dura de liberación prolongada contiene Tacrolimus 5mg

Forma farmacéutica: capsulas duras de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* / *in vitro* para solicitud de aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Tacrolimus 5mg cápsula dura de liberación prolongada fabricado por Lek Pharmaceuticals, Eslovenia frente al producto de la referencia Advagraf (Tacrolimus 5mg cápsula dura de liberación prolongada) de Astellas Pharma.

En relación a la bioexención basada en la proporcionalidad de dosis, se debe allegar la validación de la metodología analítica a los pHs 1.2, 4.5, 6.8, y de control de calidad, junto con los soportes instrumentales. La validación debe ser realizada previo a la realización de los perfiles de disolución. Adicionalmente, allegar los certificados de calidad de los lotes utilizados.

3.1.7.2 D-FUMARIC 120 CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA 120 MG

Expediente : 20175138
Radicado : 20191256524
Fecha : 21/12/2019
Interesado : RB PHARMACEUTICALS S.A.S.
Fabricante : ALKEM LABORATORIES LIMITED

Composición: Cada capsula de liberación retardada contiene dimetil fumarato 120mg

Forma farmacéutica: capsula de liberación retardada

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 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 el medio de buffer al valor de pH 4,5 siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la

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



Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc).

- **Presentar la evaluación de los perfiles de disolución en el medio de disolución de buffer acetato pH 4,5 para los lotes 6121416, 6121495 y 6121516 de cápsulas por 120mg y para los lotes 6121514, 6121515 y 6121560 para cápsulas de 240mg, siguiendo los lineamientos presentados en el numeral 10 del Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) para cada valor de pH de las muestras evaluadas. Anexar cálculo de cada punto de muestreo (incluyendo a 15 minutos) de las 12 cápsulas por medio evaluado.**
- **Allegar el cálculo estadístico del factor de similitud f2 para los perfiles en buffer fosfato pH 6,8 de los lotes evaluados 6121416, 6121495 y 6121516 de cápsulas por 120mg y para los lotes 6121514, 6121515 y 6121560 para cápsulas de 240mg.**
- **Aclarar el tamaño de los lotes 6121416, 6121495 y 6121516 de cápsulas por 120mg y para los lotes 6121514, 6121515 y 6121560 para cápsulas de 240mg. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”**
- **Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE) completamente diligenciado**

**3.1.7.3 PREZOC 50 MG
 PREZOC 100MG**

Expediente : 20001293 / 20001296
Radicado : 20181269836 / 20181268510
Fecha : 28/12/2018
Interesado : PROCAPS S.A.
Fabricante : SOFARIMEX / MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED

Composición:.

Cada Tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato 47,5 mg equivalente a metoprolol tartrato 50mg

Cada Tableta de liberación prolongada contiene metoprolol succinato 95 mg equivalente a metoprolol tartrato 100mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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



Solicitud: El grupo de registros sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar los estudios allegados mediante radicado 20181268510 el cual ya se encuentra conceptuado para la concentración mayor en el acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.9 teniendo en cuenta que el interesado refiere que se presentaron los estudios soporte para Prezoc 50mg en el radicado 20181268510 Prezoc 100mg.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.9 SEM, en el sentido de complementar el requerimiento:

Teniendo en cuenta los radicados 20181268510 Prezoc 100mg y 20181269836 Prezoc 50 mg, y que el estudio presentado en el radicado 20181268510 “Bioequivalence study of single dose of Metoprolol Succinate Extended-Release Tablets USP 200 mg...” aplica para la concentración de 200mg. Aclare y allegue lo siguiente:

Allegar el estudio para Metoprolol de 200mg en condiciones post-prandiales considerando la forma farmacéutica del producto liberación prolongada de acuerdo a la Resolución 1124 de 2016 numeral: 7.1.4.

De querer declarar proporcionalidad de dosis para Metoprolol 100mg y 50mg frente a Metoprolol 200mg, allegar los perfiles de disolución correspondientes a los 3 pHs y su respectiva validación, para su evaluación. Lo anterior teniendo en cuenta que solo se allegó el estudio in-vivo para metoprolol 200mg en condición de ayuno.

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.

Recuerde que una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se podrá conceder cuando: Un estudio de equivalencia in vivo ha sido realizado y aprobado para al menos una de las concentraciones de la formulación.

3.1.7.4 LEVOTIROXINA SÓDICA 100 mcg

Expediente : 20156699
Radicado : 20181267976 / 20201186004 / 20201189703
Fecha : 16/10/2020
Interesado : ACME GENERICS LLP
Fabricante : ACME GENERICS LLP

Composición:.
-Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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. 2020007209 emitido mediante Acta 11 de 2019 SEM numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisado el nuevo estudio in vivo para la concentración de 200mg y la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 100mg enviado por el interesado como respuesta a los requerimientos del estudio in vivo de la concentración de 300mg y la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 100mg, emitidos en el acta 11 de 2019, numeral 3.1.72, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptúa lo siguiente:

No recomienda aceptar el estudio in vivo para la concentración 300mg dado que no se da respuesta a los requerimientos del acta 11 de 2019, numeral 3.1.72:

- No se allegó el estudio de bioequivalencia completo, lo allegado fueron apartes del estudio incluidos en forma de anexos. Lo allegado en la respuesta auto corresponde al diseño del estudio.
- No se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.7. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: Los parámetros farmacocinéticos no se encuentran dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 90,00 a 111,11%.
- No se da cumplimiento al numeral 7.2.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016 que indica que para el tamaño de muestra se requiere como mínimo de 12 sujetos.
- No se allegó la validación completa de la metodología bioanalítica, ni los soportes instrumentales de la misma.

No recomienda aceptar el estudio in vivo allegado en la respuesta auto para la concentración 200mg dado que:

- No se allegó 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.
- No se indica el tamaño del lote para evaluar lo establecido en el Numeral 7.3.1, anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. No se allegó formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079.

No recomienda aceptar la bioexención por proporcionalidad de dosis para la concentración de 100mg dado que:

- Estaba condicionado a la aprobación del estudio de bioequivalencia para la concentración de 200mg.
- No se allegó la composición cuali-cuantitativa para el biolote (concentración de 200mg) para determinar proporcionalidad de dosis.

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



- No se allegó el certificado de análisis del lote de la concentración de 100mg.
- No se allegaron los soportes instrumentales de los perfiles de disolución.
- No se allegó la validación de la metodología analítica a los 4 pHs y los correspondientes soportes instrumentales (20% del total). Se aclara al interesado que la normatividad colombiana vigente establece que la bioexención por proporcionalidad de dosis debe ser realizada a 1,2, 4,5, 6,8 y en el medio de control de calidad (numeral 10.3.2, anexo técnico1, Resolución 1124 de 2016).
- Aunque en el folio 246 allegan un resumen de un estudio in vivo para la concentración de 100mg, no allegan el estudio completo. Aún así los resultados del resumen indican que no se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.7. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: Los parámetros farmacocinéticos no se encuentran dentro del rango de aceptación de bioequivalencia de 90,00 a 111,11%.

Se recuerda a los interesados que los documentos puestos a consideración de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora deben ser claros, completos, ordenados y precisos (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la resolución 1124 de 2016).

3.1.7.5 SUNITINIB 50 MG CAPSULAS

Expediente : 20193310
Radicado : 20201257345
Fecha : 30/12/2020
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.
Fabricante : REMEDICA LTD

Composición:.

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

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:

Proporcionalidad de dosis:

- Allegar los certificados de calidad de cada lote usado en los perfiles.
- Allegar la validación de la metodología analítica, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos

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



soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología.

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.**

3.1.7.6 ZORAFRED ® 200 MG

Expediente : 20196260
Radicado : 20201257788
Fecha : 30/12/2020
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES SAS
Fabricante : REMEDICA LTD

Composición: Cada tableta contiene sorafenib 200mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la solicitud de aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo 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:

- **Aclarar el fabricante del producto con el cual se realizó el estudio, toda vez que en formato de presentación se indica que es Remedica (folio 552), y en el estudio se indica que es PharOs (folio 578). Lo anterior teniendo en cuenta que en Colombia se comercializará con el fabricante Remedica.**
- **Justificar el tamaño del lote del producto con el cual se realizó el estudio, con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo establecido en la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser***

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



aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”.

**3.1.7.7 DIVALSYN® 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS
DIVALSYN® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20177607 / 20177611
Radicado : 20201041510 / 20201242519
Fecha : 16/12/2020
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
Fabricante : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Vandetanib
- Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Vandetanib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014192 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto Vandetanib 100mg tableta recubierta y Vandetanib 300mg tableta recubierta fabricadas por Laboratorio Synthesis S.A.S. (Abbott Laboratories de Colombia SAS), de Bogotá – Colombia, comparado frente al producto de referencia Caprelsa® 300mg vandetanib tabletas recubiertas fabricado por Genzyme Europe B.V.

3.1.7.8 CLORHIDRATO DE DOLUXETINA 60 MG

Expediente : 20150351
Radicado : 20181174530 / 20201226776
Fecha : 01/12/2020
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 60mg de Duloxetine

Forma farmacéutica: Tableta

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. 2020001346 emitido mediante Acta No. 33 de 2018, numeral 3.1.7.13, 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. 33 de 2018, numeral 3.1.7.13., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Cloridrato de Duloxetine 60mg Capsula dura de liberación retardada fabricado por Eurofarma Laboratorios S.A., Itapevi – Brasil.frente al producto de la referencia Cymbalta® de Lilly del Caribe, INC.

3.1.7.9 DIPHERELINE® 3.75 MG

Expediente : 19931457
Radicado : 20201255643
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante : IPSEN PHARMA BIOTECH

Composición: Cada vial contiene Triptorelina acetato equivalente Triptorelina base 3,75mg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la solicitud de establecer como producto de referencia para la realización de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia el producto DIPHERELINE® 3.75 mg de Ipsen Pharma Biotech

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, le indica al interesado que en cuanto a la solicitud de establecer el producto DIPHERELINE® 3.75 mg de Ipsen Pharma Biotech como producto de referencia en Colombia, se informa que los productos de referencia en Colombia corresponden a innovadores mundiales, por lo tanto, el producto DIPHERELINE® 3.75 mg de Ipsen Pharma Biotech puede ser usado como referencia, además del que ya se encuentra en el listado.

3.1.7.10 WARFARINA 5 MG TABLETAS

Expediente : 20096037
Radicado : 20201255447
Fecha : 30/12/2020
Interesado : SALUS PHARMA LABS S.A.S.
Fabricante : NUTRI MACK S.A.S.

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



Composición: Cada tableta contiene Warfarina sódica clatrate 5,45mg equivalentes a warfarina sódica 5mg

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para continuar con la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia

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

- **Allegar el estudio presentado en el 2009 o uno más reciente, con el fin de validar si cumple con la Resolución 1124 de 2016 como evidencia de seguridad y eficacia en el proceso de renovación del registro sanitario. Tenga en cuenta que la bioequivalencia se aprueba para cada producto.**

3.1.7.11 CEFDIN ® 125 MG / 31,25 MG / 200 MG

Expediente : 20159613
Radicado : 20191246799 / 20211017598
Fecha : 04/02/2021
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A
Fabricante : MACLEODS PHARMACEUTICAL LIMITED

Composición:

Cada tableta contiene 125 mg de Levodopa + 31.25 mg de Carbidopa + 200 mg de Entacapone

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013924 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 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 no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.7.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de bioequivalencia para los productos: Carbodopa/levodopa/Entacapone 50/200/200 y 12.5/50/200 teniendo en cuenta que la estadística utilizada para determinar cmax para el principio activo entacapone no es válida para la normatividad colombiana y negar los perfiles de disolución para las concentraciones 18.75/75/200,25/100/200,31.25/125/200,37.5/150/200,50/200/200mg

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



tabletas recubiertas fabricado por Macleods Pharmaceutical Ltd, teniendo en cuenta que para optar a una bioexención basada en la proporcionalidad de dosis se debe tener aprobado un estudio in-vivo.

3.1.7.12 LEVODOPA 200 mg + CARBIDOPA 50 mg + ENTACAPONA 200 mg

Expediente : 20165956
Radicado : 20191126905 / 20191167391 / 20201240912 / 20211017500
Fecha : 04/02/2021
Interesado : CLÍNICOS Y HOSPITALARIOS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante : FARMACEUTSKO-HEMIJSKA INDUSTRIJA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Levodopa 200 mg, carbidopa 50 mg, entacapona 200 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012375 emitido mediante Acta 10 de 2020 SEM numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Bioequivalencia *in vivo* de los productos: Levodopa 200mg/ Carbidopa 50mg/ Entacapone 200mg y Levodopa 50mg/ Carbidopa 12.5mg/ Entacapone 200mg tabletas recubiertas fabricados por Farmaceutsko – Hemijaska Industrija Zdravlje, Serbia, frente al producto de referencia Stalevo de Orion Corporation.

Adicionalmente, no se recomienda aprobar la bioexención por proporcionalidad de dosis para los productos: Levodopa 75mg/ Carbidopa 18.75mg/ Entacapone 200mg; Levodopa 100mg/ Carbidopa 25mg/ Entacapone 200mg; Levodopa 125mg/ Carbidopa 31.25mg/ Entacapone 200mg; Levodopa 150mg/ Carbidopa 37.50mg/ Entacapone 200mg; Levodopa 175mg/ Carbidopa 43.75mg/ Entacapone 200mg. Lo anterior, por cuanto no se allegaron las validaciones de las metodologías analíticas para entacapone (UV), ni para Levodopa/Carbidopa (HPLC) en los pH: 1.2, 4.5 y 6.8. Lo allegado corresponde a las validaciones en el medio de control de calidad (pH 5.5).

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

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



3.1.9.1 BUSCAPINA® COMPOSITUM AMPOLLAS

Expediente : 36344
Radicado : 20201156490
Fecha : 04/09/2020
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.,

Composición: Cada ampolla de 5ml contiene N-butil bromuro de hioscina 20 mg + Dipirona 2.5 g

Forma Farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del dolor tipo cólico o espasmo paroxístico del tracto gastrointestinal, biliar o genitourinario, así como los espasmos dolorosos del sistema genital femenino, dismenorrea.

Contraindicaciones:

BUSCAPINA® COMPOSITUM está contraindicado en:

- Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad comprobada a la pirazolona o a las pirazolidinas (p. ej., metamizol, isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), o al butilbromuro de hioscina, o a cualquiera de los demás componentes del producto. Esto comprende a aquellos pacientes que han desarrollado agranulocitosis, por ejemplo, luego del uso de alguna de estas sustancias.
- Pacientes con antecedentes conocidos de síndrome asmático inducido por analgésicos o con antecedentes conocidos de intolerancia a los analgésicos con reacciones de tipo urticaria- angioedema, es decir, pacientes que desarrollan un broncoespasmo u otra reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, al paracetamol o a otros analgésicos no narcóticos como ser diclofenac, ibuprofeno, indometacina o naproxeno.
- Deterioro de la función de la médula ósea (p. ej., luego de un tratamiento con citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético
- Deficiencia genética de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)
- Porfiria hepática intermitente aguda (riesgo de que se desencadene un ataque de porfiria)
- Glaucoma
- Hipertrofia de próstata con retención urinaria
- Estenosis mecánica en el aparato gastrointestinal
- Íleo Paralítico u obstructivo.
- Taquicardia
- Megacolon

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



- Miastenia gravis
- Tercer trimestre de embarazo (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
- Lactancia (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

El uso de este producto está contraindicado en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto (sírvese consultar la sección “Advertencias y precauciones especiales”).

Además, BUSCAPINA® COMPOSITUM ampollas está contraindicado:

- En niños menores de 12 meses de edad
- En pacientes con hipotensión arterial existente y estado circulatorio inestable
- En pacientes en tratamiento con anticoagulantes administrados en forma de inyección intramuscular, ya que puede producirse un hematoma intramuscular. En estos pacientes, puede usarse la vía intravenosa.
- Para inyección subcutánea (véase la sección “Posología y administración”)
- Para inyección intraarterial (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales” y “Posología y administración”)

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto N-BUTIL BROMURO DE HIOSCINA 20 mg + DIPIRONA 2.5 g SOLUCION INYECTABLE.

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

3.1.9.2 ISENTRESS® 400 MG
ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25 MG
ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 100MG
ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 100 MG

Expediente : 19988423 / 20060995 / 20060996 / 20082552

Radicado : 20191200503 / 20191200509 / 20191200518 / 20191200528
20201160791 / 20201160777 / 20201160788 / 20201169337

Fecha : 21/09/2020

Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 400 mg de Raltegravir

Cada tableta masticable contiene 25 mg de Raltegravir

Cada tableta masticable contiene 100 mg de Raltegravir

Cada Sachet contiene 100 mg de Raltegravir

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



Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta masticable
- Tableta masticable
- Gránulos para suspensión oral

Indicaciones:

Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1).

Dosificación:

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

tabletas por 400 mg para uso dos veces al día

- tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día

- gránulos para suspensión oral (sobres de uso único por 100 mg). Para usar como se describe en las tablas 1 y 2

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de isentress® es:

Adultos: una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Si pesa al menos 40kg o bien

- es un paciente naïve o

- es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de isentress® 400mg dos veces al día

400mg dos veces al día o 300mg en tabletas masticables dos veces al día (tabla 1)

Si pesa al menos 25kg y es capaz de tragar la tableta: 400mg dos veces al día o la dosis basada en el peso de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la tabla 1.

Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3kg a <25 kg: dosis basada en el peso dos veces al día para la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la tabla 2

Tabla 1: dosis recomendada* de Isentress® tabletas masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 kg



*la recomendación de dosis basada en el peso para las tabletas masticables y la suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.

+para peso entre 11 y 20 kg pueden ser usadas ambas presentaciones.

Nota: las tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: dosis recomendada* de Isentress® gránulos para suspensión oral y tabletas masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3kg a 25kg

*la recomendación de dosis basada en el peso para las tabletas masticables y la suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/kg/dosis dos veces al día.

+para peso entre 11 y 20 kg pueden ser usadas ambas presentaciones.

Nota: las tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg.

‡ las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10ml de agua para una concentración final de 10mg/ml. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver instrucciones de uso.

Contraindicaciones:

Isentress® "está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente del Producto.

Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad:

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las Aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Solicitud: El interesado presenta alcance a los radicados con el número de la referencia, relacionado con la actualización de la información para prescribir del producto en su versión 082017, en el sentido de corregir un error tipográfico ubicado en la sección III.

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



DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN en la tabla No. 3 y en la sección X. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS en la tabla 4.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.18 en el sentido de corregir información en la sección de dosificación e interacciones, siendo lo correcto:

Nueva dosificación:

(...) Tabla 3. Dosis recomendada de ISENTRESS Suspensión Oral en neonatos a término completo (Recién nacidos a 4 semanas de nacido (28 días) de edad)

Nota: si la madre ha tomado ISENTRESS 2 a 24 horas antes del nacimiento, la primera dosis del niño debe ser dada de 24 a 48 horas después.

Peso corporal (Kg)	Volumen (Dosis) de suspensión a ser administrada
Desde el nacimiento hasta 1 semana de nacimiento – Dosis una vez al día	
2 a < 3	0.4mL (4 mg) una vez al día
3 a < 4	0.5mL (5 mg) una vez al día
4 a < 5	0.7mL (7 mg) una vez al día
1 a 4 semanas de nacimiento – Dosis dos veces al día	
2 a < 3	0.8mL (8 mg) dos veces al día
3 a < 4	1mL (10 mg) dos veces al día
4 a < 5	1.5mL (15 mg) dos veces al día
* Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 1,5 mg / kg / dosis.	
† Las recomendaciones de dosificación se basan en aproximadamente: 3 mg / kg / dosis.	

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10mL de agua para una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas interacciones:

(...) Tabla 4: Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir en adultos

Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema del Fármaco Coadministrado	Dosis/Esquema de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00
------------------------	--	------------------------------	---

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



			n	C _{max}	ABC	C _{min}
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada con raltegravir	400 mg dos veces al día	25	0.56 (0.42, 0.73)	0.51 (0.40, 0.65)	0.37 (0.29, 0.48)
	20 mL dosis única administrada 2 horas antes de raltegravir		23	0.49 (0.33, 0.71)	0.49 (0.35, 0.67)	0.44 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 2 horas después de raltegravir		23	0.78 (0.53, 1.13)	0.70 (0.50, 0.96)	0.43 (0.34, 0.55)
	20 mL dosis única administrada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	20 mL dosis única administrada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrados 12 horas después de raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única administrados con raltegravir	1200 mg en dosis única	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000 mg dosis única administrados 12 horas después de raltegravir			0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91, 1.36)	1.04 (0.88, 1.22)	0.75 (0.45, 1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36, 0.63)	0.45 (0.35, 0.57)	0.68 (0.53, 0.87)
darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6	0.67 (0.33, 1.37)	0.71 (0.38, 1.33)	1.38 (0.16, 12.12)
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19	0.89 (0.68, 1.15)	0.90 (0.68, 1.18)	0.66 (0.34, 1.26)
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14	1.62* (1.12, 2.33)	1.27* (0.94, 1.71)	0.47* (0.36, 0.61)
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
fumarato disoproxil de tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min})	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66)

*Comparado con la administración de 400 mg dos veces al día solo

3.1.9.3 VOTRIENT® 200 MG VOTRIENT® 400 MG

Expediente : 20024562 / 20024563

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



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20211055908 / 20211055915
Fecha : 24/03/2021
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene clorhidrato de pazopanib 216,7 mg equivalente a pazopanib base 200mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Carcinoma de células renales:

Votrient® está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastásico (ccr).

Sarcoma de tejidos blandos (sts)

votrient® está indicado para el tratamiento de pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado (sts) que han recibido quimioterapia previa.

La eficacia no está demostrada en pacientes con tumor estromal gastrointestinal (gist, por sus siglas en inglés) o STS adipocítico.

Contraindicaciones

Votrient está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.

Nuevas precauciones

advertencias y precauciones

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de votrient. En los ensayos clínicos con votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (alt, aspartato-transaminasa [ast]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la alt y la ast sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (fal) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de $alt > 3 \times Isn$. Los pacientes portadores del alelo hla-b*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la alt asociado a la administración de votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (ctcae) del national cancer institute (nci) estadounidense.

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





Se deben efectuar pruebas de función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{Isn}$ y $\text{alt} \geq 2 \times \text{Isn}$.

" los pacientes con aumentos aislados de la alt de $3-8 \times \text{Isn}$ pueden seguir recibiendo votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la alt vuelva al grado 1 ctcae o a los valores iniciales.

" debe interrumpirse el tratamiento con votrient en los pacientes con concentraciones de $\text{alt} > 8 \times \text{Isn}$ hasta que los valores vuelvan al grado 1 ctcae o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas (véase el apartado posología y administración). Si después de reanudar el tratamiento con votrient se vuelven a registrar aumentos de la $\text{alt} > 3 \times \text{Isn}$, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

" si se producen aumentos de la $\text{alt} > 3 \times \text{Isn}$ de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $> 2 \times \text{Isn}$ es necesario suspender definitivamente la administración de votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 ctcae o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima ugt1a1 . Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de gilbert presunto o confirmado y un aumento de la $\text{alt} > 3 \times \text{Isn}$ deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la alt .

El uso simultáneo de votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la alt .

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción

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



de la dosis de votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmhg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmhg) aparece en las primeras fases del tratamiento con votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (sepr)

Se han comunicado casos de sepr (también conocido como "síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible o slepr) asociados a votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y pueden llegar a ser mortales. Debe suspenderse definitivamente la administración de votrient en los pacientes que presenten sepr.

Enfermedad pulmonar intersticial (epi)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de epi, que puede ser mortal, asociada al uso de votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles síntomas pulmonares indicativos de epi/neumonitis y suspenderse el tratamiento con votrient en aquellos que manifiesten estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (fevi). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó votrient con el sunitinib en pacientes con ccr que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la fevi se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase iii en pacientes con spb se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la fevi en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. Ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la fevi en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo qt y taquicardias helicoidales (torsade de pointes)

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



En los ensayos clínicos con votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo qt o de taquicardias helicoidales. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo qt, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo qt y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Accidentes tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con votrient se han registrado eventos tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con spb (el 5%) que en la población con ccr (el 2%).

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han comunicado casos de mat en los ensayos clínicos con votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de votrient en los pacientes que presenten mat. Se ha observado la reversión de los efectos de la mat tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia digestiva clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (vegf)

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



pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (slt)

En pacientes tratados con votrient se han descrito casos de slt, incluidos casos mortales. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer slt son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos con votrient en combinación con pemetrexed (carcinoma pulmonar no microcítico [cpnm]) y con lapatinib (carcinoma cervicouterino) se suspendieron prematuramente debido a las inquietudes que suscitaron la mayor toxicidad o mortalidad, por lo que no se ha establecido una dosis eficaz y segura del fármaco en esas dos pautas. No está indicado el uso combinado de votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano, votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

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



De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con votrient.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión NPI Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021 Declaración sucinta (NSS) Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021
- Información para prescribir Versión NPI Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021 Declaración sucinta (NSS) Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día (véase Modo de administración).

Modificaciones posológicas

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

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



No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$>3 \times \text{LSN}$], independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Votrient en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida. El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato-transaminasa [AST]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALT y la AST sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de $\text{ALT} > 3 \times \text{LSN}$. Los pacientes portadores del alelo HLA- B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) estadounidense.

Se deben efectuar pruebas de la función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las

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



pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y AST y ALT $\leq 2 \times \text{LSN}$.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALT de $3-8 \times \text{LSN}$ pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALT vuelva al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales.
- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALT $> 8 \times \text{LSN}$ hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de la función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALT $> 3 \times \text{LSN}$, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.
- Si se producen aumentos de la ALT $> 3 \times \text{LSN}$ de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $> 2 \times \text{LSN}$, es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALT $> 3 \times \text{LSN}$ deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de la función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para

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



asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos de SEPR (también conocido como «síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible» o SLEPR) asociados a Votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y puede llegar a ser mortal. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de EPI, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe vigilarse a los pacientes por si presentaran síntomas pulmonares indicativos de EPI o neumonitis; y Votrient debe suspenderse si los pacientes manifiestan estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

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



Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de torsade de pointes. Votrient debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Episodios tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado episodios tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han comunicado casos de MAT en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

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



Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Votrient se han descrito casos de SLT, incluidos casos mortales. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer SLT son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos de Votrient en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP]), lapatinib (cáncer de cuello uterino) o pembrolizumab (carcinoma de células renales avanzado) se concluyeron de forma prematura debido a la preocupación sobre el aumento de toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una pauta posológica combinada segura y efectiva para estos tratamientos combinados. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.

Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano. Votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

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



Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en elegir medicamentos concomitantes alternativos que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la gpP o la BCRP.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 290) o el placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 246) o el placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

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



Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR N = 290	SPB N = 240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	♦	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Torsade de pointes*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Embolia venosa*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente

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



Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Erupción exfoliativa	♦	Muy frecuente
Cambios de color del pelo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Erupción	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	♦	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente
Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Exploraciones complementarias		

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



Peso disminuido	Frecuente	Muy frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma*	Frecuente	Frecuente
Lipasa elevada	Frecuente [†]	♦
Alanina-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente

*Para más información, véase Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

†: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática oriental.

En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2. Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						
Aumento de la ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0

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



Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3. Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

	Votrient (N = 240)			Placebo (N = 123)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALT	46	8	2	18	2	<1
Aumento de la AST	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0

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



Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4. Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones	
<i>Frecuente</i>	Infecciones (con o sin neutropenia); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Infrecuente</i>	Policitemia
<i>Infrecuente</i>	Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos oculares	
<i>Infrecuente</i>	Desprendimiento de retina Desgarro retiniano
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>De frecuencia desconocida</i>	Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos mortales); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Rara</i>	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Rara</i>	EPI/neumonitis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuente</i>	Flatulencia
<i>Infrecuente</i>	Pancreatitis
Trastornos hepato biliares	
<i>De frecuencia desconocida</i>	Insuficiencia hepática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>Muy frecuente</i>	Artralgia
<i>Frecuente</i>	Espasmos musculares
Exploraciones complementarias	
<i>Frecuente</i>	Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

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 y grupo etario**

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



- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión NPI Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021**
- **Declaración sucinta (NSS) Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021**
- **Información para prescribir Versión NPI Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021**
- **Declaración sucinta (NSS) Ref 2020-PSB/GLC-1169-s del 20 de enero de 2021**

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada de Votrient es de 800 mg por vía oral una vez al día (véase Modo de administración).

Modificaciones posológicas

La modificación de la dosis, ya sea un aumento o una reducción, debe hacerse en escalones de 200 mg y de forma gradual en función de la tolerabilidad de cada paciente para poder tratar las reacciones adversas. La dosis diaria de Votrient no debe superar los 800 mg.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se espera que la disfunción renal afecte de forma clínicamente significativa la farmacocinética de Votrient, dada la escasa excreción renal de la sustancia activa y de sus metabolitos. No se prevé que la disfunción renal altere la exposición al pazopanib, por lo que no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con depuración de creatinina ≥ 30 ml/min. No se han llevado a cabo estudios de Votrient en pacientes con disfunción renal severa ni en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, por lo que no se recomienda utilizar Votrient en estos pacientes.

Disfunción hepática

No se ha confirmado definitivamente la seguridad ni la farmacocinética de Votrient en pacientes con disfunción hepática preexistente.

No es preciso ajustar la dosis de los pacientes con disfunción hepática leve, determinada por las cifras de alanina-transaminasa (ALT) y bilirrubina.

Debe reducirse la dosis de Votrient a 200 mg al día en los pacientes con disfunción hepática moderada.

No existen suficientes datos en pacientes con disfunción hepática severa (bilirrubina total más del triple del límite superior de la normalidad [$>3 \times$ LSN],

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



independientemente de la concentración de ALT); por lo tanto, no se recomienda usar Votrient en estos pacientes.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de Votrient en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis, la frecuencia de administración ni la vía de administración en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Votrient debe administrarse sin alimentos al menos una hora antes o dos horas después de una comida. El comprimido de Votrient debe tomarse entero con agua y no debe partirse ni triturarse. Si se ha omitido una dosis, no debe tomarse si quedan menos de 12 horas para la siguiente.

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos

Se han comunicado casos de insuficiencia hepática (algunos mortales) durante el uso de Votrient. En los ensayos clínicos con Votrient se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (ALT, aspartato-transaminasa [AST]) y de la bilirrubina. En la mayoría de los casos se han notificado aumentos aislados de la ALT y la AST sin ningún aumento simultáneo de la fosfatasa alcalina (FAL) ni de la bilirrubina. Los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un riesgo mayor de $ALT > 3 \times LSN$. Los pacientes portadores del alelo HLA- B*57:01 también corren un mayor riesgo de aumento de la ALT asociado a la administración de Votrient. Debe vigilarse la función hepática de todos los pacientes tratados con Votrient, independientemente de su genotipo o su edad. La gran mayoría (más del 90%) de todos los aumentos de las transaminasas de cualquier grado tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas. Los grados se basan en la versión 3 de los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI) estadounidense.

Se deben efectuar pruebas de la función hepática en el suero antes de comenzar el tratamiento con Votrient, en las semanas 3, 5, 7 y 9, y luego en los meses 3 y 4, más las pruebas adicionales que estén clínicamente indicadas. Se deben seguir efectuando pruebas periódicamente después del mes 4.

Se indican las siguientes directrices para los pacientes con valores iniciales de bilirrubina total $\leq 1,5 \times LSN$ y AST y ALT $\leq 2 \times LSN$.

- Los pacientes con aumentos aislados de la ALT de $3-8 \times LSN$ pueden seguir recibiendo Votrient con un seguimiento semanal de la función hepática hasta que la ALT vuelva al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales.

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



- Debe interrumpirse el tratamiento con Votrient en los pacientes con concentraciones de ALT $>8 \times$ LSN hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Si se considera que el posible beneficio de reanudar el tratamiento con Votrient justifica el riesgo de hepatotoxicidad, hay que reanudar el tratamiento con Votrient a una dosis reducida de 400 mg una vez al día y efectuar pruebas de la función hepática en el suero cada semana durante 8 semanas. Si después de reanudar el tratamiento con Votrient se vuelven a registrar aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN, será necesario suspender el tratamiento de forma permanente.

- Si se producen aumentos de la ALT $>3 \times$ LSN de forma concurrente con aumentos de la bilirrubina $>2 \times$ LSN, es necesario suspender definitivamente la administración de Votrient. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes hasta que los valores vuelvan al grado 1 CTCAE o a los valores iniciales. Votrient es un inhibidor de la enzima UGT1A1. Podría producirse hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) leve en los pacientes con síndrome de Gilbert. Los pacientes que solo tienen una hiperbilirrubinemia indirecta leve, un síndrome de Gilbert presunto o confirmado y un aumento de la ALT $>3 \times$ LSN deben tratarse siguiendo las recomendaciones descritas para los casos de aumentos aislados de la ALT.

El uso simultáneo de Votrient y simvastatina aumenta el riesgo de aumentos de la ALT y debe aplicarse con precaución y con un estricto seguimiento.

Dejando de lado la recomendación de que los pacientes con disfunción hepática leve reciban tratamiento con 800 mg de Votrient una vez al día y de reducir la dosis inicial de los pacientes con disfunción hepática moderada a 200 mg al día, no se ha formulado ninguna otra directriz de modificación de la dosis en función de los resultados de las pruebas de la función hepática en el suero durante el tratamiento para los pacientes con disfunción hepática preexistente.

Hipertensión arterial

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipertensión, entre ellos crisis hipertensivas. Es preciso estabilizar adecuadamente la tensión arterial antes de empezar el tratamiento con Votrient. Hay que hacer un seguimiento de la hipertensión de los pacientes poco después de empezar el tratamiento (no más tarde de una semana después de que comiencen a recibir Votrient) y con regularidad a partir de entonces para asegurarse de que la tensión arterial se estabiliza, y los pacientes deben recibir rápidamente el tratamiento antihipertensor de referencia combinándolo con una reducción de la dosis de Votrient o la suspensión de su administración, en función de las circunstancias clínicas. La hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 150 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) aparece en las primeras fases del tratamiento con Votrient (aproximadamente el 40% de los casos se presentaron el día 9 y en torno al 90% tuvieron lugar durante las primeras 18 semanas). Debe suspenderse el tratamiento con Votrient si existen indicios de crisis



hipertensiva o si la hipertensión es severa y persiste a pesar de administrar un tratamiento antihipertensor y de reducir la dosis de Votrient.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han comunicado casos de SEPR (también conocido como «síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible» o SLEPR) asociados a Votrient. Este síndrome puede presentarse con cefalea, hipertensión, convulsiones, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas y puede llegar a ser mortal. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten SEPR.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado la aparición de EPI, que puede ser mortal, asociada al uso de Votrient. Debe vigilarse a los pacientes por si presentaran síntomas pulmonares indicativos de EPI o neumonitis; y Votrient debe suspenderse si los pacientes manifiestan estos trastornos.

Disfunción cardíaca

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de disfunción cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva y la reducción de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). En un ensayo aleatorizado en el que se comparó Votrient con el sunitinib en pacientes con CCR que disponían de mediciones iniciales y de un seguimiento de la FEVI se observó disfunción miocárdica en el 13% (47 de 362) de los pacientes del grupo de Votrient frente al 11% (42 de 369) de los pacientes del grupo del sunitinib. Se detectó una insuficiencia cardíaca congestiva en el 0,5% de los pacientes de cada grupo de tratamiento. En el ensayo clínico de fase III en pacientes con SPB se informó de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en 3 de los 240 pacientes (el 1%). En este ensayo se observaron reducciones de la FEVI en los pacientes que disponían de una medición posinicial en el 11% (16 de 142) de los pacientes del grupo de Votrient en comparación con el 5% (2 de 40) del grupo del placebo. Catorce de los 16 pacientes del grupo de Votrient presentaron hipertensión concurrente que pudo haber exacerbado la disfunción cardíaca en los pacientes en riesgo (p. ej., los que habían recibido un tratamiento previo con antraciclinas) al aumentar la poscarga. La tensión arterial debe vigilarse y tratarse de inmediato (en caso de hipertensión) con un tratamiento antihipertensor combinado con una modificación simultánea de la dosis de Votrient (se debe interrumpir y reanudar el tratamiento con una dosis menor de Votrient según el criterio clínico). Es preciso supervisar atentamente a los pacientes para detectar posibles síntomas y signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Se recomienda determinar al inicio y luego a intervalos periódicos la FEVI en los pacientes susceptibles de padecer una disfunción cardíaca.

Prolongación del intervalo QT y torsade de pointes

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de prolongación del intervalo QT o de torsade de pointes. Votrient debe emplearse con precaución en

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



pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, en pacientes que reciben antiarrítmicos u otros fármacos que pueden prolongar el intervalo QT y en pacientes aquejados de una cardiopatía preexistente. Se recomienda un registro inicial y periódico de los electrocardiogramas y mantener los electrolitos (calcio, magnesio y potasio) dentro del intervalo normal de valores.

Accidentes trombóticos arteriales

En los ensayos clínicos con Votrient se observaron infartos de miocardio, anginas de pecho, ictus isquémicos y accidentes isquémicos transitorios. Se han observado casos mortales. Votrient debe utilizarse con precaución en los pacientes más propensos a sufrir eventos trombóticos o que tengan antecedentes de trombosis. Votrient no se ha estudiado en pacientes que habían sufrido uno de esos eventos en los 6 meses precedentes. Es necesario tomar una decisión terapéutica basándose en la valoración de los riesgos y los beneficios para el paciente.

Episodios tromboembólicos venosos

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado episodios tromboembólicos venosos que incluyeron trombosis venosas y embolias pulmonares mortales. La incidencia fue mayor en la población con SPB (el 5%) que en la población con CCR (el 2%).

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han comunicado casos de MAT en los ensayos clínicos con Votrient, tanto en monoterapia como en combinación con bevacizumab o topotecán. Debe suspenderse definitivamente la administración de Votrient en los pacientes que presenten MAT. Se ha observado la reversión de los efectos de la MAT tras la suspensión del tratamiento. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos.

Eventos hemorrágicos

En los ensayos clínicos con Votrient se han comunicado eventos hemorrágicos. Se registraron eventos hemorrágicos mortales. Votrient no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hemoptisis, de hemorragia cerebral o de hemorragia gastrointestinal clínicamente significativa en los 6 meses precedentes. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes con riesgo significativo de sufrir una hemorragia.

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de perforación o fístulas gastrointestinales. Algunos de los casos de perforación fueron mortales. Votrient debe emplearse con precaución en los pacientes propensos a sufrir perforaciones o fístulas gastrointestinales.

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



Cicatrización de las heridas

No se han llevado a cabo estudios formales del efecto de Votrient sobre la cicatrización de las heridas. Dado que los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) pueden afectar la cicatrización de las heridas, debe interrumpirse el tratamiento con Votrient como mínimo 7 días antes de una intervención quirúrgica programada. La decisión de reanudar el tratamiento con Votrient después de la intervención quirúrgica debe basarse en la valoración clínica de la cicatrización adecuada de las heridas. Debe suspenderse la administración de Votrient en los pacientes con dehiscencia de heridas.

Hipotiroidismo

En los ensayos clínicos con Votrient se han registrado casos de hipotiroidismo. Se recomienda efectuar un seguimiento proactivo de la función tiroidea.

Proteinuria

En los ensayos clínicos con Votrient se han notificado casos de proteinuria. Se recomienda efectuar análisis de orina al inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo, y debe hacerse un seguimiento de los pacientes para detectar posibles signos de agravamiento de la proteinuria. Debe suspenderse la administración de Votrient si el paciente presenta síndrome nefrótico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

En pacientes tratados con Votrient se han descrito casos de SLT, incluidos casos mortales. Los pacientes que generalmente presentan riesgo de padecer SLT son aquellos con tumores de crecimiento acelerado, una gran masa tumoral, disfunción renal o deshidratación. Antes de iniciar el tratamiento con Votrient se debe considerar la adopción de medidas preventivas, como el tratamiento de niveles elevados de ácido úrico o la hidratación intravenosa. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en riesgo y tratarlos según proceda clínicamente.

Infecciones

Se han descrito infecciones graves (con o sin neutropenia), que en algunos casos fueron mortales.

Combinación con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos

Los ensayos clínicos de Votrient en combinación con pemetrexed (cáncer de pulmón de células no pequeñas [CPCNP]), lapatinib (cáncer de cuello uterino) o pembrolizumab (carcinoma de células renales avanzado) se concluyeron de forma prematura debido a la preocupación sobre el aumento de toxicidad y/o mortalidad, y no se ha establecido una pauta posológica combinada segura y efectiva para estos tratamientos combinados. No está indicado el uso combinado de Votrient con otros medicamentos antineoplásicos.



Toxicidad en crías de animales

Debido a que el mecanismo de acción de Votrient puede afectar en gran medida el crecimiento y la maduración de los órganos durante el desarrollo posnatal temprano. Votrient no debe administrarse a niños menores de 2 años.

Embarazo

Los estudios realizados en animales han evidenciado toxicidad para la función reproductora.

De acuerdo con los estudios de reproducción animal y su mecanismo de acción, Votrient puede causar daño fetal cuando se administra a embarazadas. Se debe advertir a las embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Es preciso informar a las mujeres con capacidad de procrear de que deben evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con Votrient.

Interacciones

Debido al posible aumento de la exposición a Votrient, debe evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la isoenzima CYP3A4, la glucoproteína P (gpP) o la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP). Se debe pensar en elegir medicamentos concomitantes alternativos que inhiban mínimamente o que no inhiban en absoluto la CYP3A4, la gpP o la BCRP.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el CCR se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Se aleatorizó a los pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 290) o el placebo (N = 145). La mediana de duración del tratamiento fue de 7,4 meses en el grupo de Votrient y de 3,8 meses en el grupo del placebo.

La seguridad y la eficacia de Votrient contra el SPB se han investigado en un estudio multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Los pacientes (N = 369) con SPB avanzado que hubiesen recibido un tratamiento previo con antraciclinas o que no fuesen aptos para dicho tratamiento fueron aleatorizados para recibir 800 mg de Votrient una vez al día (N = 246) o el placebo (N = 123). La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses en el grupo de Votrient y de 1,9 meses en el grupo del placebo. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA.

Resumen tabulado de las reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Además, la categoría de

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



frecuencia correspondiente a cada reacción adversa se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Reacciones adversas por frecuencia y clase de órgano, aparato o sistema, notificadas en los estudios del CCR (VEG105192) y el SPB (VEG110727)

Reacciones adversas	Clasificación por frecuencia	
	CCR N = 290	SPB N = 240
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		
Dolor tumoral	♦	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia	Frecuente	♦
Trombocitopenia	Frecuente	♦
Trastornos endocrinos		
Hipotiroidismo*	Frecuente	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	♦	Muy frecuente
Disgeusia	Frecuente	Muy frecuente
Cefalea	Muy frecuente	Muy frecuente
Ictus isquémico*	Infrecuente	Infrecuente
Accidente isquémico transitorio*	Frecuente	♦
Hemorragia cerebral*	Infrecuente	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	♦	Frecuente
Trastornos cardíacos		
Disfunción cardíaca (como una reducción de la fracción de eyección e insuficiencia cardíaca congestiva)*	Infrecuente	Frecuente
Bradicardia (asintomática)	Muy frecuente [†]	Muy frecuente [†]
Infarto de miocardio*	Infrecuente	Frecuente
Isquemia miocárdica*	Frecuente	♦
Torsade de pointes*	Infrecuente	♦
Trastornos vasculares		
Hipertensión*	Muy frecuente	Muy frecuente
Embolia venosa*	Frecuente	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

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



Tos	♦	Muy frecuente
Disfonía	Frecuente	Frecuente
Disnea	♦	Muy frecuente
Neumotórax	♦	Frecuente
Epistaxis	Frecuente	Frecuente
Hemorragia pulmonar*	Infrecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente
Dispepsia	Frecuente	Frecuente
Perforación gastrointestinal*	Infrecuente	♦
Fístula gastrointestinal*	Infrecuente	Infrecuente
Hemorragia gastrointestinal*	Frecuente	Frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente
Estomatitis	♦	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Función hepática anormal*	Frecuente	♦
Hiperbilirrubinemia*	Frecuente	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Alopecia	Frecuente	Muy frecuente
Piel seca	♦	Frecuente
Erupción exfoliativa	♦	Muy frecuente
Cambios de color del pelo	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	♦	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Frecuente	Muy frecuente
Erupción	Frecuente	Infrecuente
Despigmentación de la piel	Frecuente	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético	♦	Muy frecuente
Mialgia	♦	Muy frecuente
Trastornos renales y urinarios		
Proteinuria*	Frecuente	Infrecuente
Hematuria	Frecuente	Infrecuente
Trastornos oculares		
Visión borrosa	♦	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Astenia	Muy frecuente	Infrecuente

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



Dolor torácico*	Frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	♦	Frecuente
Fatiga (cansancio)	Muy frecuente	Muy frecuente
Edema periférico	♦	Muy frecuente
Exploraciones complementarias		
Peso disminuido	Frecuente	Muy frecuente
Intervalo QT prolongado del electrocardiograma*	Frecuente	Frecuente
Lipasa elevada	Frecuente [‡]	♦
Alanina-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente
Aspartato-aminotransferasa elevada*	Muy frecuente	Frecuente

*Para más información, véase Advertencias y precauciones.

♦: No se consideró que el evento adverso guardase una relación causal con Votrient en el estudio clínico pivotal de esta indicación.

Nota: Los resultados de laboratorio que cumplieron los criterios CTCAE se registraron como eventos adversos si así los consideraba el investigador.

‡: Frecuencia basada en la frecuencia cardíaca (<60 latidos por minuto) y no en los informes de eventos adversos. Una revisión de la base de datos de seguridad de Votrient permitió detectar casos esporádicos de bradicardia sintomática.

‡: En el CCR, la categoría de frecuencia se basa en los datos del estudio complementario VEG102616 de un solo grupo.

La neutropenia, la trombocitopenia y el síndrome de eritrodisestesia palmoplantar se observaron con más frecuencia en los pacientes de ascendencia asiática oriental. En la Tabla 2 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del CCR. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 2. Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG105192)

Parámetros	Votrient (N = 290)			Placebo (N = 145)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
	%	%	%	%	%	%
Hematológicos						
Leucopenia	37	0	0	6	0	0
Neutropenia	34	1	<1	6	0	0
Trombocitopenia	32	<1	<1	5	0	<1
Linfocitopenia	31	4	<1	24	1	0
Bioquímicos						

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



Aumento de la ALT	53	10	2	22	1	0
Aumento de la AST	53	7	<1	19	<1	0
Aumento de la glucemia	41	<1	0	33	1	0
Aumento de la bilirrubina total	36	3	<1	10	1	<1
Reducción del fósforo	34	4	0	11	0	0
Reducción del calcio	33	1	1	26	1	<1
Reducción del sodio	31	4	1	24	4	1
Aumento del potasio	27	4	<1	23	5	0
Aumento de la creatinina	26	0	<1	25	<1	0
Reducción del magnesio	26	<1	1	14	0	0
Reducción de la glucemia	17	0	<1	3	0	0

En la Tabla 3 se presentan las anomalías analíticas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient en el estudio pivotal del SPB. Los grados se basan en los CTCAE del NCI.

Tabla 3. Anomalías analíticas seleccionadas que se produjeron en el 15% o más de los pacientes que recibieron Votrient y con más frecuencia que en el grupo del placebo (VEG110727)

	Votrient (N)			Placebo (N)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Parámetros Hematológicos						
Leucopenia	44	1	0	15	0	0
Neutropenia	33	4	0	7	0	0
Trombocitopenia	36	3	<1	6	0	0
Linfocitopenia	43	10	0	36	9	2
Anemia	27	5	2	23	<1	<1
Bioquímicos						
Aumento de la FAL	32	3	0	23	<1	0
Aumento de la ALT	46	8	2	18	2	<1

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



Aumento de la AST	51	5	3	22	2	0
Reducción de la albúmina	34	<1	0	21	0	0
Aumento de la glucemia	45	<1	0	35	2	0
Aumento de la bilirrubina total	29	1	0	7	2	0
Reducción del sodio	31	4	0	20	3	0
Aumento del potasio	16	1	0	11	0	0

Se han detectado las siguientes reacciones adversas tras la autorización de Votrient para uso comercial. Entre ellas figuran notificaciones espontáneas de casos y eventos adversos graves de estudios que siguen en curso, de estudios de farmacología clínica y de estudios exploratorios en indicaciones no autorizadas.

Tabla 4. Reacciones adversas identificadas tras la autorización para uso comercial

Infecciones e infestaciones

Frecuente

Infecciones (con o sin neutropenia); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Infrecuente

Policitemia

Infrecuente

Microangiopatía trombótica (que abarca la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos oculares

Infrecuente

Desprendimiento de retina
Desgarro retiniano

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

De frecuencia desconocida

Síndrome de lisis tumoral (incluidos casos mortales); véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos del sistema nervioso

Rara

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Rara

EPI/neumonitis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos gastrointestinales

Frecuente

Flatulencia

Infrecuente

Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

De frecuencia desconocida

Insuficiencia hepática

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente

Artralgia

Frecuente

Espasmos musculares

Exploraciones complementarias

Frecuente

Aumento de la γ -glutamyl-transferasa

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



3.1.9.4 CIPRO® 500 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 30435
Radicado : 20211058071
Fecha : 25/03/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 500mg de Ciprofloxacino base

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Alternativo en infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al ciprofloxacino.

En adultos:

Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias gram-negativas: el ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *klebsiella* spp., *enterobacter* spp., *proteus* spp., *escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa*, *haemophilus* spp., *moraxella catarrhalis*, *legionella* spp. Y *estafilococos*.

Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: el ciprofloxacino debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia

Neumonía

Otitis media supurativa crónica

Exacerbaciones agudas de la sinusitis crónica, especialmente si están causadas por bacterias gramnegativas o por *estafilococos* (grampositivas).

Infecciones de las vías urinarias: cistitis aguda no complicada. En la cistitis aguda no complicada, ciprofloxacino bayer debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

- pielonefritis aguda.
- infecciones complicadas del tracto urinario.
- prostatitis bacteriana.

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



Uretritis y cervicitis gonocócicas (sólo para las formulaciones orales)

Epidídimo-orquitis, incluyendo casos debidos a neisseria gonorrhoeae

Enfermedad inflamatoria pélvica, incluyendo casos debidos a neisseria gonorrhoeae

Infecciones del tracto gastrointestinal (p. Ej., diarrea del viajero)

Infecciones intraabdominales

Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias gram-negativas o por estafilococos (grampositivas)

Otitis externa maligna

Infecciones osteoarticulares

Tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos

Profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos

Profilaxis de las infecciones invasivas causadas por neisseria meningitides (sólo para las formulaciones orales)

Carbunco pulmonar (profilaxis tras la exposición e intento de curación)

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños:

El ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por escherichia coli (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a pseudomonas aeruginosa (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada

Contraindicaciones

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



Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Infecciones graves y/o infecciones causadas por bacterias grampositivas o anaeróbicas
Para el tratamiento de infecciones graves, infecciones estafilocócicas e infecciones relacionadas con bacterias anaeróbicas, debe usarse ciprofloxacino en combinación con un agente antibacteriano adecuado.

Infecciones por streptococcus pneumoniae

Ciprofloxacino no se recomienda para el tratamiento de infecciones neumocócicas debido a su eficacia limitada contra streptococcus pneumoniae.

Infecciones del aparato genital

Las infecciones del aparato genital puede ser causadas por cepas aisladas de neisseria gonorrhoeae resistentes a las fluoroquinolonas. En caso de infecciones genitales presuntas o corroboradas por neisseria gonorrhoeae, es particularmente importante obtener información local sobre la prevalencia de resistencia al ciprofloxacino y confirmar la susceptibilidad mediante pruebas de laboratorio.

Trastornos cardíacos

Ciprofloxacino está asociado con casos de prolongación del intervalo qt (consultar "eventos adversos"). Dado que las mujeres tienden a presentar un intervalo qtc inicial más prolongado que el de los hombres, aquellas pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo qtc. Los pacientes de edad avanzada también pueden ser más susceptibles a los efectos sobre el intervalo qt asociados con los medicamentos. Se debe actuar con precaución al administrar ciprofloxacino con medicamentos concomitantes que pudieran prolongar el intervalo qt (por ejemplo, antiarrítmicos de las clases ia o iii, antidepresivos tricíclicos, macrólidos, antipsicóticos) o en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo qt o de torsades de pointes (por ejemplo, síndrome de intervalo qt prolongado congénito; desequilibrio electrolítico no corregido, como hipopotasemia o hipomagnesemia; y cardiopatías como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o bradicardia).

Niños y adolescentes

Como ocurre con los medicamentos de este grupo, se ha demostrado que el ciprofloxacino produce una artropatía en las articulaciones que soportan peso en los animales inmaduros. El análisis de los datos de seguridad disponibles sobre el ciprofloxacino entre pacientes menores de 18 años, la mayoría de los cuales padecían fibrosis quística, no demostró ningún indicio de daño cartilaginoso ni articular relacionado con el medicamento. No se ha investigado el uso del ciprofloxacino en indicaciones distintas a la exacerbación pulmonar

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



aguda de la fibrosis quística causada por infecciones de pseudomonas aeruginosa (niños de 5 a 17 años), infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis por escherichia coli (niños de 1 a 17 años) y carbunco por inhalación (posterior a la exposición). En otras indicaciones, la experiencia clínica es limitada.

Hipersensibilidad

En algunos casos, pueden presentarse hipersensibilidad y reacciones alérgicas después de administrar una dosis única; estas reacciones deben notificarse de inmediato al médico. En casos muy infrecuentes, las reacciones anafilácticas o anafilactoides pueden progresar a choque potencialmente mortal, en algunos casos, después de la primera administración. En estos casos debe suspenderse el uso de ciprofloxacino y se requiere tratamiento médico (por ejemplo, tratamiento del choque).

Aparato gastrointestinal

En caso de diarrea intensa y persistente durante o después del tratamiento, se debe consultar a un médico, pues este síntoma podría ocultar una enfermedad intestinal grave (colitis pseudomembranosa potencialmente mortal con posible desenlace mortal) que requiere tratamiento inmediato. En tales casos, debe suspenderse el uso de ciprofloxacino e iniciar la terapia adecuada (por ejemplo, vancomicina por vía oral, 250 mg, 4 veces al día). Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esa situación.

Sistema hepatobiliar

Se ha informado de casos de necrosis hepática e insuficiencia hepática potencialmente mortal con ciprofloxacino. En caso de presentarse signos o síntomas de hepatopatía (como anorexia, ictericia, orina oscura, prurito o sensibilidad abdominal), debe interrumpirse el tratamiento.

A veces se observa un aumento pasajero de las transaminasas o de la fosfatasa alcalina o una ictericia colestásica, sobre todo entre pacientes con daño hepático previo tratados con ciprofloxacino.

Miastenia gravis

Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis, ya que los síntomas pueden exacerbarse.

Tendinitis y ruptura de tendones

Puede presentarse tendinitis y rotura de tendones (especialmente el tendón de aquiles), en ocasiones bilateral, con el uso de ciprofloxacino, incluso en el lapso de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han reportado casos hasta varios meses después de la finalización de la terapia. Puede aumentar el riesgo de tendinopatía en pacientes de edad avanzada, durante la actividad física extenuante, en pacientes que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

Si aparece algún signo de tendinitis (por ejemplo, hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada se deberá mantener en reposo, se deberá evitar cualquier ejercicio

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



extenuante inadecuado, se deberá consultar a un médico y se deberá suspender el tratamiento antibiótico. Ciprofloxacino debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastornos tendinosos relacionados con el tratamiento con fluoroquinolonas.

Convulsiones

Se sabe que ciprofloxacino, al igual que otras fluoroquinolonas, desencadena convulsiones o reduce el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o que hayan padecido trastornos previos del sistema nervioso central (snc) (por ejemplo, disminución del umbral de convulsiones, antecedentes convulsivos, disminución del flujo sanguíneo cerebral, alteraciones de la estructura cerebral o accidente cerebrovascular), ciprofloxacino solo debe usarse cuando los efectos beneficiosos del tratamiento superen los riesgos, dado que estos pacientes están en riesgo debido a posibles eventos adversos en el snc. Se ha informado de casos de estado epiléptico. Si ocurren convulsiones, deberá interrumpirse la administración de ciprofloxacino.

Reacciones psiquiátricas

Es posible que ocurran reacciones psiquiátricas incluso después de la primera administración de fluoroquinolonas, incluido ciprofloxacino. En casos infrecuentes, la depresión o las reacciones psicóticas pueden progresar a ideas o pensamientos suicidas y conductas autolesivas, como intento de suicidio o suicidio consumado. En caso que el paciente desarrolle estas reacciones, se debe interrumpir la administración de ciprofloxacino e implementar medidas adecuadas.

Neuropatía periférica

En pacientes que reciben fluoroquinolonas, incluido ciprofloxacino, se ha informado de casos de polineuropatía sensorial o sensorimotora que provocaron parestesias, hipoestésias, disestesias o debilidad. Se debe recomendar a los pacientes en terapia con ciprofloxacino que informen a su médico antes de continuar el tratamiento en caso de síntomas de neuropatía, como dolor, ardor, hormigueo, entumecimiento o debilidad.

Piel y extremidades

Se ha demostrado que el ciprofloxacino produce reacciones de fotosensibilidad. Los pacientes tratados con ciprofloxacino deben evitar la exposición directa y excesiva a la luz solar o a las radiaciones uv. La terapia se debe suspender en caso de fotosensibilización (es decir, reacciones cutáneas parecidas a la quemadura solar).

Citocromo p450

El ciprofloxacino es, como se sabe, un inhibidor moderado de las enzimas 1a2 del cyp450. Se debe prestar especial atención al administrar simultáneamente otros medicamentos metabolizados por la misma vía enzimática (por ejemplo, tizanidina, teofilina, metilxantinas, cafeína, duloxetine, ropinirol, clozapina, olanzapina, agomelatina). La inhibición de la depuración metabólica de estos medicamentos por el ciprofloxacino podría aumentar sus concentraciones plasmáticas y, con ello, los eventos adversos específicos de cada medicamento.

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



Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado trastornos en la glicemia, incluyendo la hipoglicemia como la hiperglicemia con ciprofloxacino. En pacientes tratados con ciprofloxacino, la disglucemia ocurrió predominante en pacientes diabéticos de edad avanzada con tratamiento concomitante con hipoglicemiantes orales (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda vigilar cuidadosamente la glicemia en pacientes diabéticos

Interacción con los análisis

El ciprofloxacino en concentraciones in vitro puede interferir con las pruebas de cultivo de mycobacterium tuberculosis al suprimir la proliferación bacteriana, lo que causa resultados de falso negativo en las muestras de pacientes en tratamiento con ciprofloxacino.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058071
- Información para prescribir versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058071

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro o la suspensión oral de Cipro no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se

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



recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis
- hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

• Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

• Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en adultos



Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)	2 x 500 mg a 2 x 750 mg

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg
	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg

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



Diarrea	2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)	2 x 500 mg

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación

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



Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación
---	--

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento pero no después de 6 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 6 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL,

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



la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Cipro o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Cipro).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

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 y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto Versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058071**
- **Información para prescribir versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058071**

Nueva dosificación:

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



Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro o la suspensión oral de Cipro no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento Adultos

- **1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis**
- **hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal**
- **durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas**
- **un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis**
- **y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones**

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por Chlamydia spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

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



- **Fibrosis quística**

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- **Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas**

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en adultos

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)		2 x 500 mg a 2 x 750 mg

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg

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



	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epidídimo- orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Diarrea		2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)		2 x 500 mg

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

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



Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento pero no después de 6 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 6 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

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



Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Cipro o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Cipro).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes.
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

3.1.9.5 CIPRO ® 750 COMPRIMIDOS

Expediente : 48831
Radicado : 20211058074

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



Fecha : 25/03/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Ciprofloxacino clorhidrato monohidrato equivalente a 750mg de Ciprofloxacino base

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Alternativo en infecciones no complicadas y complicadas de patógenos sensibles al Ciprofloxacino.

En adultos:

Infecciones de las vías respiratorias bajas causadas por bacterias Gram-negativas: El ciprofloxacino se puede considerar como un tratamiento recomendable para las neumonías producidas por *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp. y estafilococos.

Exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: El Ciprofloxacino debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

Infecciones broncopulmonares en la fibrosis quística o en la bronquiectasia

Neumonía

Otitis media supurativa crónica

Exacerbaciones agudas de la sinusitis crónica, especialmente si están causadas por bacterias Gramnegativas o por estafilococos (Grampositivas).

Infecciones de las vías urinarias: Cistitis aguda no complicada. En la cistitis aguda no complicada, Ciprofloxacino Bayer debe usarse solo cuando se considere inapropiado usar otros agentes antibacterianos que se recomiendan comúnmente para el tratamiento de estas infecciones.

- Pielonefritis aguda.
- Infecciones complicadas del tracto urinario.
- Prostatitis bacteriana.

Uretritis y cervicitis gonocócicas (sólo para las formulaciones orales)

Epidídimo-orquitis, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*

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



Enfermedad inflamatoria pélvica, incluyendo casos debidos a *Neisseria gonorrhoeae*
Infecciones del tracto gastrointestinal (p. ej., diarrea del viajero)

Infecciones intraabdominales

Infecciones de la piel y los tejidos blandos causadas por bacterias Gram-negativas o por estafilococos (Grampositivas)

Otitis externa maligna

Infecciones osteoarticulares

Tratamiento de las infecciones en pacientes neutropénicos

Profilaxis de las infecciones en pacientes neutropénicos

Profilaxis de las infecciones invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* (sólo para las formulaciones orales)

Carbunco pulmonar (profilaxis tras la exposición e intento de curación)

Debe tenerse en cuenta la pauta oficial disponible con respecto al uso apropiado de agentes antibacterianos.

Niños:

El Ciprofloxacino se puede usar en niños para el tratamiento de segunda o tercera línea de infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis causadas por *Escherichia coli* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 1 a 17 años), así como el tratamiento de exacerbaciones pulmonares agudas de fibrosis quística asociadas a *Pseudomonas aeruginosa* (intervalo de edades evaluado en estudios clínicos: 5 a 17 años).

El tratamiento solo debe iniciarse después de una cuidadosa evaluación de los riesgos y beneficios, dados los posibles eventos adversos relacionados con las articulaciones y/o los tejidos circundantes.

Se han efectuado estudios clínicos con niños en las indicaciones enumeradas anteriormente. La experiencia clínica con otras indicaciones es limitada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras fluoroquinolonas, o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina.

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 y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058074
- Información para prescribir versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058074

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Forma de administración
Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro o la suspensión oral de Cipro no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis
- hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas

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



- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

- Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

- Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en adultos

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)	2 x 500 mg a 2 x 750 mg

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



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg
	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epidídimo- orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Diarrea		2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)		2 x 500 mg

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
--------------	--

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



Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento pero no después de 6 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 6 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

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



Pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Cipro o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Cipro).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

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



Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto Versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058074**
- **Información para prescribir versión CCDS 20 de fecha 14-julio-2021 allegado mediante radicado 20211058074**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se deben tragar enteros con una pequeña cantidad de líquido.

Los comprimidos recubiertos de Cipro se pueden tomar independientemente de las comidas.

Si se toman con el estómago vacío, el principio activo se absorbe con mayor rapidez. En este caso, los comprimidos recubiertos de Cipro o la suspensión oral de Cipro no se deben tomar junto con productos lácteos o bebidas enriquecidas con minerales (por ejemplo, leche, yogur, jugo de naranja enriquecido con calcio).

Si el paciente no puede tomar comprimidos recubiertos de Cipro debido a la gravedad de la enfermedad o a otros motivos (por ejemplo, pacientes que reciben nutrición entérica), se recomienda comenzar la terapia con una forma intravenosa de ciprofloxacino. Después de la administración intravenosa, el tratamiento puede continuar por vía oral.

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



Duración del tratamiento

La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de la evolución clínica y bacteriológica. Es esencial continuar la terapia durante al menos 3 días después de la desaparición de la fiebre o de los síntomas clínicos.

Duración media del tratamiento Adultos

- 1 día para casos agudos y no complicados de gonorrea y cistitis
- hasta 7 días para infecciones de los riñones, las vías urinarias y la cavidad abdominal
- durante todo el periodo de la fase neutropénica en pacientes con defensas corporales debilitadas
- un máximo de 2 meses en casos de osteomielitis
- y de 7 a 14 días en todas las demás infecciones

En las infecciones estreptocócicas, el tratamiento debe durar un mínimo de diez días debido al riesgo de complicaciones tardías.

Las infecciones causadas por *Chlamydia* spp. también se deben tratar durante un mínimo de diez días.

Niños y adolescentes

• Fibrosis quística

En casos de exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística asociados a infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes pediátricos (de 5 a 17 años de edad), la duración del tratamiento es de 10 a 14 días.

• Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis complicadas

En casos de infecciones complicadas de las vías urinarias o pielonefritis por *Escherichia coli*, la duración del tratamiento es de 10 a 21 días.

Posología

A menos que se indique otra cosa, se recomiendan las siguientes dosis diarias para:

Adultos

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en adultos

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro

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



Infecciones de las vías respiratorias (en función de la gravedad y del organismo)	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
--	--

Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones de las vías urinarias	Aguda, no complicada	2 x 250 mg a 2 x 500 mg
	Cistitis en mujeres (antes de la menopausia)	Dosis única de 500 mg
	Complicada	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Infecciones genitales	Gonorrea no complicada (incluye lugares de infección fuera del área genital)	Dosis única de 500 mg
	Anexitis, prostatitis, epidídimo-orquitis	2 x 500 mg a 2 x 750 mg
Diarrea		2 x 500 mg
Otras infecciones (consultar las indicaciones)		2 x 500 mg

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



Indicaciones		Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg, para los comprimidos recubiertos de Cipro
Infecciones especialmente graves y potencialmente mortales; sobre todo en presencia de <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> o <i>Streptococcus</i>	Infecciones recurrentes en la fibrosis quística	2 x 750 mg
	Infecciones de los huesos y las articulaciones	
Profilaxis de infecciones invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i>		Dosis única de 500 mg

Niños y adolescentes

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas en niños y adolescentes

Indicaciones	Dosis diaria de ciprofloxacino, en mg
Infecciones en casos de fibrosis quística	2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.1.A y 2.1.B a continuación
Infecciones complicadas de las vías urinarias y pielonefritis	2 x 10 mg/kg de peso corporal a 2 x 20 mg/kg de peso corporal (máximo de 750 mg por dosis) Consultar también las tablas 2.2.A y 2.2.B a continuación

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se deberá tomar en cualquier momento pero no después de 6 horas antes de la próxima dosis programada. Si quedan menos de 6 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no deberá tomarse y el tratamiento debe

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



continuarse tal como fue prescrito con la próxima dosis programada. No se deberá tomar una dosis doble para compensar por una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Para ver la posología recomendada, consultar la Tabla 2.

Pacientes geriátricos

Los pacientes geriátricos deben recibir la dosis más baja posible, según la gravedad de la enfermedad y la depuración de la creatinina.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática

Adultos

Pacientes con insuficiencia renal

Tabla 3: Dosis recomendadas para pacientes con insuficiencia renal

Depuración de creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sérica [mg/100 mL]	Dosis oral diaria total de ciprofloxacino
30 a 60	1.4 a 1.9	máxima de 1000 mg
inferior a 30	≥ 2.0	máxima de 500 mg

Pacientes con insuficiencia renal tratados con hemodiálisis

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con una concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg en los días de diálisis después de la sesión de diálisis

Pacientes con insuficiencia renal que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD)

La dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 500 mg (1 comprimido recubierto de 500 mg de Cipro o 2 comprimidos recubiertos de 250 mg de Cipro).

Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática no se requieren ajustes de la dosis.

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



Pacientes con insuficiencia renal y hepática

- En pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal moderada) o con una concentración sérica de creatinina de entre 1.4 y 1.9 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser de 1000 mg.
- En los pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min/1.73 m² (insuficiencia renal grave) o con concentración sérica de creatinina igual o mayor a 2.0 mg/100 mL, la dosis oral diaria máxima de ciprofloxacino debe ser 500 mg.

Niños

No se ha estudiado la dosificación en niños con insuficiencia renal y/o hepática

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ciprofloxacino o a otras quinolonas, o a cualquiera de los excipientes
- Administración concomitante de ciprofloxacino y tizanidina

3.1.9.6 FELDENE INTRAMUSCULAR 40MG

Expediente : 224257
Radicado : 20201036254 / 20211024412 / 20211062123
Fecha : 31/03/2021
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada 2 mL contiene 40 mg de Piroxicam

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones
Antiinflamatorio

Contraindicaciones

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

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



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 cardiaca grave.

-Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas 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

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

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



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.

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.

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



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.

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.

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



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 a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014095 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
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir versión IPP basada en CDSv15.0 del 01 de Noviembre de 2019

Nueva dosificación:

Es posible reducir al mínimo los efectos indeseables usando la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas.

Posología.

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



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.

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI, 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, 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. 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

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. 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).

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



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 perioperatorio de cirugía de revascularización coronaria.

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



- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas 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.

Efectos cardiovasculares.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos 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.

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

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



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. 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

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

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



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 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.

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,

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



dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

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.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción, la utilización de AINEs, incluido piroxicam, puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que a su vez se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con dificultad para concebir o que se

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



encuentran bajo exámenes por infertilidad, deberá considerarse el retiro de los AINEs, incluido piroxicam.

Embarazo.

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas en animales, no se recomienda la administración del piroxicam durante el embarazo. El piroxicam inhibe la síntesis y liberación de las prostaglandinas y a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa. Éste efecto, igual que sucede con otros AINEs, ha sido asociado con un aumento de la incidencia de distocia y retardo del parto en hembras preñadas de animales cuando se continuó la administración del medicamento durante el final del embarazo. También se sabe que los AINEs inducen el cierre prematuro del ductus arterioso en los bebés. Por lo tanto, piroxicam debe ser evitado durante el tercer trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren aumento del riesgo de aborto espontáneo después de la utilización de inhibidores de la síntesis de prostaglandina al inicio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina ha demostrado producir aumento de la pérdida pre y postimplantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

La siguiente declaración se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. Véase sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso.

Lactancia.

La presencia de piroxicam en leche materna ha sido determinada en condiciones iniciales y a largo plazo (52 días). El piroxicam apareció en la leche materna en cerca de 1% a 3% de la concentración plasmática materna. No se presentó acumulación del piroxicam en la leche con respecto a la concentración en plasma durante el tratamiento. No se recomienda el uso del piroxicam en madres que amamantan por cuanto no ha sido establecida la seguridad clínica.

Nuevas reacciones adversas:

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.

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



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.

Trastornos vasculares: vasculitis, hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melenas), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito

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

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



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.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Ácido acetilsalicílico: igual que sucede con otros AINEs, no se recomienda el uso del piroxicam en conjunto con ácido acetilsalicílico o el uso concomitante de dos AINEs porque los datos que existen no sirven para demostrar que la combinación produce una mayor mejora que la que se alcanza con el medicamento solo, y además el potencial de reacciones adversas se incrementa.

Los estudios en seres humanos han demostrado que la administración concomitante de piroxicam y ácido acetilsalicílico dio lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de piroxicam hasta cerca de 80% de los valores normales.

Piroxicam interfiere con el efecto antiplaquetario de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, por lo que pueden interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico de enfermedades CV.

Anticoagulantes: Se ha informado de unos pocos casos de hemorragia cuando se administró piroxicam a pacientes en tratamiento con anticoagulantes de tipo cumárico. Los pacientes se deben vigilar estrechamente si se les administran piroxicam y anticoagulantes orales al mismo tiempo.

El piroxicam, a semejanza de los otros AINEs, disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe ser tenido en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam.

Antihipertensivos incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) antagonistas de la angiotensina II (AIIA) y betabloqueadores: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos incluyendo inhibidores de la ECA, AIIA y beta bloqueadores. En pacientes que tienen deterioro de la función renal (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un AIIA y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede empeorar el deterioro de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible.

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



La aparición de éstas interacciones debe ser considerada en pacientes que toman piroxicam con, un inhibidor de la ECA o un AIIA y / o diuréticos. Por tanto, la administración concomitante de estos fármacos se debe hacer con precaución, sobre todo en pacientes ancianos. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe valorar la necesidad de vigilar la función renal en el tratamiento al comienzo, durante y de forma periódica en lo sucesivo.

Glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles plasmáticos del glucósido. La administración concomitante de digoxina o digitoxina no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam o cualquiera de los medicamentos.

Cimetidina: Los resultados de dos estudios separados indican un leve aumento de la absorción del piroxicam después de la administración de cimetidina pero sin cambios significativos en los parámetros de eliminación. La cimetidina aumenta el área bajo la curva (ABC0-120h) y la C_{máx.} del piroxicam en aproximadamente 13% a 15%. Las constantes de la tasa de eliminación y la vida media no muestran diferencias significativas. El pequeño pero significativo incremento en la absorción es improbable que tenga importancia clínica.

Colestiramina: Se ha demostrado que la colestiramina intensifica la depuración oral y disminuye la vida media del piroxicam. A fin de reducir al mínimo esta interacción, es prudente administrar el piroxicam cuando menos 2 horas antes o 6 horas después de la colestiramina.

Corticosteroides: Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Ciclosporina: Aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Litio y otros agentes que se unen a las proteínas: el piroxicam se une en alto grado a las proteínas, y por ello sería de esperar que desplazase a otros medicamentos que también lo hacen. El médico debe vigilar estrechamente cualquier cambio en los requerimientos de posología cuando administra piroxicam a pacientes que reciben otros medicamentos que se unen en alto grado a las proteínas. Se ha dicho que los AINEs, incluido el piroxicam, aumentan los niveles plasmáticos del litio en estado de equilibrio. Se recomienda determinar los niveles al iniciar, ajustar y suspender el piroxicam.

Metotrexato: Cuando el metotrexato se administra simultáneamente con AINEs, incluyendo piroxicam, los AINEs pueden disminuir la eliminación de metotrexato lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. Se recomienda precaución, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se dan AINEs al tiempo con tacrolimus.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para Prescribir versión IPP basada en CDSv15.0 del 01 de Noviembre de 2019**

Nueva dosificación:

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

Gota aguda.

Debido a su perfil de seguridad GI, 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, 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. 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.

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



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, 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. 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.

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



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 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.

Efectos cardiovasculares.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos tromboticos 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

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



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.

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 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. 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

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



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 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.

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, 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 necrolisis 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.

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



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

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.

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.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción, la utilización de AINEs, incluido piroxicam, puede retrasar o evitar la rotura de los folículos ováricos, lo que a su vez se ha asociado con la infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres con dificultad para concebir o que se encuentran bajo exámenes por infertilidad, deberá considerarse el retiro de los AINEs, incluido piroxicam.

Embarazo.

Aunque no se observaron efectos teratogénicos en las pruebas en animales, no se recomienda la administración del piroxicam durante el embarazo. El piroxicam inhibe la síntesis y liberación de las prostaglandinas y a través de una inhibición reversible de la enzima ciclooxygenasa. Éste efecto, igual que sucede con otros AINEs, ha sido asociado con un aumento de la incidencia de distocia y retardo del parto en hembras preñadas de animales cuando se continuó la administración del medicamento durante el final del embarazo. También se sabe que los AINEs inducen el cierre prematuro del ductus arterioso en los bebés. Por lo tanto, piroxicam debe ser evitado durante el tercer trimestre del embarazo.

La inhibición de la síntesis de prostaglandina puede afectar adversamente el embarazo. Los datos de los estudios epidemiológicos sugieren aumento del riesgo de aborto espontáneo después de la utilización de inhibidores de la síntesis de prostaglandina al inicio del embarazo. En animales, la administración de inhibidores de síntesis de prostaglandina ha demostrado producir aumento de la pérdida pre y postimplantación.

Si se usan durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, los AINEs pueden causar disfunción renal fetal que pueden resultar en la reducción del volumen de líquido amniótico u oligohidramnios en casos severos. Tales efectos pueden ocurrir poco después del inicio del tratamiento y son usualmente reversibles. Las mujeres embarazadas tratadas con piroxicam deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

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



La siguiente declaración se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: El alcohol bencílico puede atravesar la placenta.

Lactancia.

La presencia de piroxicam en leche materna ha sido determinada en condiciones iniciales y a largo plazo (52 días). El piroxicam apareció en la leche materna en cerca de 1% a 3% de la concentración plasmática materna. No se presentó acumulación del piroxicam en la leche con respecto a la concentración en plasma durante el tratamiento. No se recomienda el uso del piroxicam en madres que amamantan por cuanto no ha sido establecida la seguridad clínica.

Nuevas reacciones adversas:

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.

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.

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



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: broncoespasmo, disnea, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, ardor epigástrico, flatulencia, gastritis, hemorragia gastrointestinal (incluidas hematemesis y melena), indigestión, náuseas, pancreatitis, perforación, estomatitis, ulceración, vómito

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

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.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Ácido acetilsalicílico: igual que sucede con otros AINEs, no se recomienda el uso del piroxicam en conjunto con ácido acetilsalicílico o el uso concomitante de dos AINEs porque los datos que existen no sirven para demostrar que la combinación produce una mayor mejora que la que se alcanza con el medicamento solo, y además el potencial de reacciones adversas se incrementa.

Los estudios en seres humanos han demostrado que la administración concomitante de piroxicam y ácido acetilsalicílico dio lugar a una reducción de los niveles plasmáticos de piroxicam hasta cerca de 80% de los valores normales.

Piroxicam interfiere con el efecto antiplaquetario de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico, por lo que pueden interferir con el tratamiento profiláctico del ácido acetilsalicílico de enfermedades CV.

Anticoagulantes: Se ha informado de unos pocos casos de hemorragia cuando se administró piroxicam a pacientes en tratamiento con anticoagulantes de tipo

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



cumarínico. Los pacientes se deben vigilar estrechamente si se les administran piroxicam y anticoagulantes orales al mismo tiempo.

El piroxicam, a semejanza de los otros AINEs, disminuye la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto debe ser tenido en cuenta cuando se determinan los tiempos de sangrado.

Antiácidos: la administración concomitante de antiácidos no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam.

Antihipertensivos incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) antagonistas de la angiotensina II (AIIA) y betabloqueadores: Los AINEs pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos incluyendo inhibidores de la ECA, AIIA y beta bloqueadores. En pacientes que tienen deterioro de la función renal (p.ej., pacientes deshidratados o pacientes ancianos con compromiso de la función renal), la administración conjunta de un inhibidor de la ECA o un AIIA y/o diuréticos, con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede empeorar el deterioro de la función renal, incluida la posibilidad de insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible.

La aparición de éstas interacciones debe ser considerada en pacientes que toman piroxicam con, un inhibidor de la ECA o un AIIA y / o diuréticos. Por tanto, la administración concomitante de estos fármacos se debe hacer con precaución, sobre todo en pacientes ancianos. Los pacientes se deben hidratar adecuadamente y se debe valorar la necesidad de vigilar la función renal en el tratamiento al comienzo, durante y de forma periódica en lo sucesivo.

Glucósidos cardiacos (digoxina y digitoxina): Los AINEs pueden exacerbar la insuficiencia cardiaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles plasmáticos del glucósido. La administración concomitante de digoxina o digitoxina no tuvo efecto sobre los niveles plasmáticos de piroxicam o cualquiera de los medicamentos.

Cimetidina: Los resultados de dos estudios separados indican un leve aumento de la absorción del piroxicam después de la administración de cimetidina pero sin cambios significativos en los parámetros de eliminación. La cimetidina aumenta el área bajo la curva (ABC_{0-120h}) y la C_{máx.} del piroxicam en aproximadamente 13% a 15%. Las constantes de la tasa de eliminación y la vida media no muestran diferencias significativas. El pequeño pero significativo incremento en la absorción es improbable que tenga importancia clínica.

Colestiramina: Se ha demostrado que la colestiramina intensifica la depuración oral y disminuye la vida media del piroxicam. A fin de reducir al mínimo esta interacción, es prudente administrar el piroxicam cuando menos 2 horas antes o 6 horas después de la colestiramina.

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



Corticosteroides: Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinal.

Ciclosporina: Aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Litio y otros agentes que se unen a las proteínas: el piroxicam se une en alto grado a las proteínas, y por ello sería de esperar que desplazase a otros medicamentos que también lo hacen. El médico debe vigilar estrechamente cualquier cambio en los requerimientos de posología cuando administra piroxicam a pacientes que reciben otros medicamentos que se unen en alto grado a las proteínas. Se ha dicho que los AINEs, incluido el piroxicam, aumentan los niveles plasmáticos del litio en estado de equilibrio. Se recomienda determinar los niveles al iniciar, ajustar y suspender el piroxicam.

Metotrexato: Cuando el metotrexato se administra simultáneamente con AINEs, incluyendo piroxicam, los AINEs pueden disminuir la eliminación de metotrexato lo que resulta en aumento de los niveles plasmáticos de metotrexato. Se recomienda precaución, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de metotrexato.

Tacrolimus: Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se dan AINEs al tiempo con tacrolimus.

3.1.9.7 MIRENA

Expediente : 19900498
Radicado : 20211065635
Fecha : 08/04/2021
Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada sistema intrauterino contiene 52 mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica:

Implantes y sistemas intrauterinos e intraoculares (Dispositivo intrauterino)

Indicaciones:

Anticoncepción menorragia idiopática y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Embarazo conocido o sospechado;

Enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente;

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



Infección del aparato genital inferior;
Endometritis posparto;
Aborto infectado en los últimos tres meses;
Cervicitis;
Displasia cervical;
Malignidad uterina o cervical;
Tumores dependientes de progestágenos;
Hemorragia uterina anormal no diagnosticada;
Anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si éstos deforman la cavidad uterina;
Condiciones asociadas con susceptibilidad aumentada a las infecciones;
Enfermedad hepática aguda o tumor hepático;
Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes condiciones exista o se presente por primera vez, mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- Enfermedad arterial grave como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Las hemorragias irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando mirena se utiliza en esta indicación.

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



O no tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

O los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo p450 3a4 (cyp3a4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

O los niveles elevados de enzimas cyp3a4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

O la exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'posología y método de administración' se debe de determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al progestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia. Por tanto, se deben observar estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción. La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede producir desmayo como reacción vasovagal, o una crisis en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o más frecuentemente si está clínicamente indicado.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital. La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de mirena.

Si la mujer continúa usando el mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades hemorrágicas.

Oligomenorrea/amenorrea

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



En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en el 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de seis semanas desde el inicio de la menstruación anterior.

Cuando mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de hemorragia en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es la promiscuidad sexual. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un diu, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un diu pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de mirena. Dado que mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión.

Un mirena desplazado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al mismo tiempo.

Se debe instruir a la mujer sobre el modo de controlar los hilos de mirena.

Perforación

La perforación o penetración del cuerpo uterino o del cérvix por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de diu (n = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (ic del 95%: 1.1 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (ic del 95%: 1.1 - 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de mirena y 1.1 (ic del 95%: 0.7 - 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de diu de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (n =

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



39,009 mujeres que utilizan mirena o diu de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (ic del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación. Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de diu colocado.

Tabla 1: incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	lactancia al momento de la colocación	sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ? 36 Semanas después Del parto	5.6 (ic del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (ic del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 Semanas después Del parto	1.6 (ic del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (ic del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior, especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con

Mirena fue aproximadamente 0,1% al año. En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un período de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con mirena fue 0.02%. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado.

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



Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación.

Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos x para localizar mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han notificado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente el 7% de las usuarias de mirena.

La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o de dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continuada y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS 25 allegado mediante radicado 20211065635
- Información para prescribir versión CCDS 25 allegado mediante radicado 20211065635

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina y es eficaz durante 7 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de 5 años y a 8 µg/24 horas después de 7 años.

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



La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo hasta 5 años y 14 µg/día en el tiempo hasta 7 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

La eficacia anticonceptiva de Mirena de hasta 7 años, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de inserción, se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, datos agrupados de los estudios de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	
Año 6 Índice de Pearl	0.35
Año 7 Índice de Pearl	0.45
Años 6-7 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7

* Estimación de Kaplan-Meier

- Inserción y extracción/sustitución

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo).

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

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



Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 7 años en la indicación como anticonceptivo y después de 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos y dismenorrea.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo.

Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino esté intacto. Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- Instrucciones de uso y manejo

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



Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de que cualquiera de las siguientes afecciones exista o se presente por primera vez, Mirena puede usarse con precaución después de consultar al especialista o debe considerarse la extracción del sistema:

- Migraña, migraña focal con pérdida asimétrica de la visión u otros síntomas
- Indicadores de isquemia cerebral transitoria
- Cefalea excepcionalmente intensa
- Ictericia
- Aumento marcado en la presión arterial
- enfermedad arterial grave como evento cerebrovascular o infarto de miocardio

Mirena puede usarse con precaución en mujeres con cardiopatía congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

Dosis bajas de levonorgestrel pueden afectar la tolerancia a la glucosa y en las usuarias diabéticas de Mirena se debe vigilar la concentración de glucosa en sangre.

Los sangrados irregulares pueden enmascarar algunos síntomas y signos de cáncer o pólipos endometriales y en estos casos se deben considerar medidas diagnósticas.

Mirena no es el método de primera elección para mujeres posmenopáusicas con atrofia uterina avanzada.

Debido a la exposición limitada en ensayos con Mirena en la indicación para la protección contra la hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos, los datos disponibles no son suficientes para confirmar o refutar un riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en esta indicación.

<borrar la frase en caso de que esta indicación no esté aprobada>

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

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



- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/consulta médica

Antes de la inserción, se debe informar a la mujer sobre la eficacia, los riesgos y los efectos secundarios de Mirena. Debe realizarse una exploración física incluyendo examen pélvico y de las mamas. Debe realizarse un estudio citológico cervicouterino si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud. Tienen que excluirse el embarazo y las enfermedades transmitidas sexualmente y tratarse satisfactoriamente las infecciones genitales.

Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. Es especialmente importante que Mirena sea colocado en posición fúndica en el útero, para así poder asegurar una exposición uniforme del endometrio al gestágeno, prevenir una expulsión y maximizar la eficacia.

Por lo tanto, se deben cumplir estrictamente las instrucciones de inserción. La técnica de inserción es diferente a la de otros dispositivos intrauterinos, por tanto, se ha de dar un énfasis especial a la formación en la técnica correcta de inserción.

La inserción y extracción pueden ir acompañadas de cierto dolor y hemorragia. El procedimiento puede precipitar un desmayo como una reacción vasovagal, o una convulsión en una paciente epiléptica.

Las mujeres deben ser reexaminadas de 4 a 12 semanas después de la inserción y posteriormente una vez al año o con mayor frecuencia si está indicado clínicamente.

Mirena no es adecuado para su uso como anticonceptivo poscoital.

La hemorragia irregular/manchado es frecuente durante los primeros meses de tratamiento, por tanto, se recomienda excluir patología endometrial antes de la inserción de Mirena.

Si la mujer continúa usando Mirena, insertado previamente como método anticonceptivo, debe excluirse una patología endometrial en caso de que ocurran trastornos menstruales después de comenzar el tratamiento sustitutivo con estrógenos.

También se deben tomar las medidas diagnósticas apropiadas si durante un tratamiento prolongado se presentan irregularidades en el sangrado.

Oligomenorrea/amenorrea

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



En mujeres en edad fértil se desarrolla gradualmente oligomenorrea y amenorrea en 57% y 16% de las mujeres durante el primer año de uso, respectivamente. Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 26% y 28% de las usuarias de Mirena experimentan oligomenorrea y amenorrea, respectivamente. 35

Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si no se presenta menstruación dentro de las seis semanas posteriores al inicio de la menstruación anterior.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año.

Infección pélvica

Un factor conocido de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica es tener múltiples parejas sexuales. La infección pélvica puede tener consecuencias graves y puede afectar la fertilidad y aumentar el riesgo de embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección grave o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Mirena debe ser extraído si la usuaria padece infecciones pélvicas o endometritis recurrentes, o si una infección aguda es grave o no responde al tratamiento en unos días.

Expulsión

Los síntomas de la expulsión parcial o completa de un DIU pueden incluir hemorragia o dolor. Sin embargo, el sistema puede ser expulsado de la cavidad uterina sin que la mujer lo advierta, ocasionando la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Mirena disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. El riesgo de expulsión se incrementa en:

- Mujeres con antecedentes de sangrado menstrual abundante
- Mujeres con un IMC mayor que el normal al momento de la colocación; este riesgo incrementa gradualmente al aumentar el IMC.

Orientar a la paciente la mujer sobre los posibles signos de expulsión e instruirle acerca del modo de revisar los hilos de Mirena. Recomendarle que se comunique con su médico si no se pueden sentir los hilos y evitar mantener relaciones sexuales o utilizar un método anticonceptivo de barrera (como el preservativo) hasta que se haya confirmado la ubicación del dispositivo Mirena. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Mirena.

Un Mirena parcialmente expulsado debe extraerse. Un nuevo sistema puede insertarse al momento de la extracción, siempre y cuando se haya descartado la presencia de un embarazo.

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



Perforación

La perforación o penetración del cuerpo o cuello uterino por un anticonceptivo intrauterino puede ocurrir más frecuentemente durante la inserción, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y puede disminuir la eficacia de Mirena. En estos casos, el sistema intrauterino debe extraerse.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de 1 año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de Mirena y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en la cohorte de DIU de cobre. Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan Mirena o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6 - 2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver la Tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en el subgrupo al que se dio seguimiento por 5 años. Ambos factores de riesgo fueron independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 2: Incidencia de perforación por cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

	Lactancia al momento de la colocación	Sin lactancia al momento de la colocación
Colocación ≤ 36 semanas después del parto	5.6 (IC del 95% 3.9-7.9; n=6047 colocaciones)	1.7 (IC del 95% 0.8-3.1; n=5927 colocaciones)
Colocación > 36 semanas después del parto	1.6 (IC del 95% 0.0-9.1; n=608 colocaciones)	0.7 (IC del 95% 0.5-1.1; n=41910 colocaciones)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con útero invertido.

Embarazo ectópico

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía tubárica o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. Debe considerarse la posibilidad de embarazo ectópico en el caso de dolor abdominal inferior; especialmente en conexión con falta de menstruación o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. En los estudios clínicos, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue aproximadamente 0.1% al año. En

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



un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, con un periodo de observación de 1 año, la tasa de embarazo ectópico con Mirena fue 0.02%.

El riesgo absoluto de embarazo ectópico en las usuarias de Mirena es bajo. Sin embargo, cuando una mujer se queda embarazada con Mirena in situ, aumenta la probabilidad relativa de embarazo ectópico.

Pérdida de los hilos

Si los hilos de extracción no son visibles en el cuello uterino en las visitas de seguimiento, debe excluirse un embarazo. Es posible que los hilos se hayan desplazado al canal cervical o a la cavidad uterina y pueden reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha excluido un embarazo, los hilos pueden localizarse, por lo general, sondeando suavemente con un instrumento adecuado. Si no se pueden encontrar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Puede usarse el diagnóstico ecográfico para determinar la correcta posición del sistema. En caso de que no se disponga de ecografía o ésta no sea satisfactoria, pueden usarse rayos X para localizar Mirena.

Quistes ováricos

El efecto anticonceptivo de Mirena se debe principalmente a su efecto local, por tanto, normalmente hay ciclos ovulatorios con ruptura folicular en mujeres en edad fértil. Algunas veces la atresia folicular está retrasada y la foliculogénesis puede continuar. Se han reportado quistes ováricos como reacciones adversas al medicamento en aproximadamente 7% de las usuarias de Mirena. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia.

En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente después de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda la monitorización ecográfica continua y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Raramente se requiere intervención quirúrgica.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Concomitantemente, se experimentó amenorrea en 0% y sangrado poco frecuente en 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente. Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 2% y 12% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en 28% y sangrado poco frecuente en 26% de las usuarias de Mirena.

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



Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilización, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia**			

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



Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, , oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo intrauterino (completa y parcial)	Perforación uterina*** 86		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión arterial

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

<en caso de que la indicación de EE no esté registrada, deben borrarse las referencias a ensayos de EE y los asteriscos correspondientes>

*** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara".

Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 y 7.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena: Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el procedimiento,

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



reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Método de administración

Mirena se coloca en la cavidad uterina y es eficaz durante 6 años en la indicación como anticonceptivo y durante 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, como protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos.

La velocidad de disolución in vivo es de aproximadamente 20 µg/24 horas inicialmente y se reduce a aproximadamente 18 µg/24 horas después de 1 año, a 10 µg/24 horas después de 5 años y a 8 µg/24 horas después de 7 años.

La velocidad media de disolución de levonorgestrel es de alrededor de 15 µg/24 horas en el tiempo hasta 5 años y 14 µg/día en el tiempo hasta 7 años.

En las mujeres bajo tratamiento de sustitución hormonal, Mirena puede usarse en combinación con preparaciones estrogénicas orales o transdérmicas sin progestágenos.

La eficacia anticonceptiva de Mirena de hasta 7 años, cuando se coloca de acuerdo con las instrucciones de inserción, se presenta en la tabla a continuación.

Tabla 1: Eficacia anticonceptiva

Eficacia anticonceptiva en los primeros 5 años (N= 3330, datos agrupados de los estudios de anticoncepción de hasta 5 años)	
Año 1 Índice de Pearl	0.2
Años 1-5 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7
Eficacia anticonceptiva después de 5 años (N=362, Estudio de extensión de Mirena)	

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



Año 6 Índice de Pearl	0.35
Año 7 Índice de Pearl	0.45
Años 6-7 Tasa acumulada de ineficacia (%)*	0.7

* Estimación de Kaplan-Meier

- **Inserción y extracción/sustitución**

En las mujeres en edad fértil, Mirena se tiene que colocar en la cavidad uterina en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Mirena debe colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo.

Mirena puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo.

Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Mirena no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo postcoital (ver la sección 'Advertencias y precauciones de empleo).

Mirena puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. El sistema también puede insertarse inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.

Las inserciones posparto deben posponerse hasta que el útero haya involucionado totalmente, sin embargo, no antes de seis semanas posteriores al parto. Si la involución se retrasara sustancialmente considere esperar hasta las 12 semanas posparto. En caso de una inserción difícil y/o dolor excepcional o sangrado durante o después de la colocación, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Cuando se utilice para protección endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos, Mirena puede insertarse en cualquier momento, en una mujer amenorreica o durante los últimos días de la menstruación o sangrado por privación.

Se recomienda que Mirena solamente sea insertado por profesionales médicos/sanitarios con experiencia en inserciones de Mirena y/o suficiente formación en la inserción de Mirena.

Mirena se extrae tirando suavemente de los hilos con unas pinzas. Si los hilos no son visibles y el sistema se encuentra en la cavidad uterina, puede extraerse utilizando

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



un tenáculo estrecho. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical u otra intervención quirúrgica.

El sistema debe extraerse después de 7 años en la indicación como anticonceptivo y después de 5 años en las indicaciones de menorragia idiopática, protección contra la hiperplasia endometrial durante la terapia de sustitución de estrógenos y dismenorrea.

Si la usuaria desea continuar utilizando el mismo método, puede insertarse un nuevo sistema al mismo tiempo.

Si no se desea un embarazo, la extracción debe realizarse dentro de los 7 días siguientes al inicio de la menstruación en las mujeres en edad fértil, siempre que la mujer experimente ciclos menstruales regulares. Si el sistema es extraído en algún otro momento durante el ciclo o la mujer no experimenta ciclos regulares de menstruación y ha tenido relaciones sexuales en el lapso de una semana, se encuentra en riesgo de embarazo.

Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o debe haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de la extracción de Mirena, se ha de comprobar que el sistema intrauterino esté intacto. Durante extracciones difíciles, se han reportado casos aislados de desplazamiento del cilindro hormonal sobre los brazos horizontales, ocultándolos en el cilindro. Esta situación no requiere más intervención, toda vez que se haya determinado la integridad del SIU. Las protuberancias de los brazos horizontales impiden normalmente el desprendimiento completo del cilindro del cuerpo T.

- **Instrucciones de uso y manejo**

Mirena se suministra en un envase estéril, el cual no debe abrirse hasta que se vaya a realizar la inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones asépticas. El producto debe descartarse si está rota la unión del envase estéril.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la inserción de Mirena. Durante los primeros 90 días, 22% de las mujeres experimentó sangrado prolongado y 67% sangrado irregular después de la inserción posterior a la menstruación de Mirena, disminuyendo al 3% y 19% al final del primer año de empleo, respectivamente. Concomitantemente, se experimentó amenorrea en 0% y sangrado poco frecuente en 11% durante los primeros 90 días, aumentando al 16% y 57% al final del primer año de empleo, respectivamente. 84 Hacia fines del Año 7 del uso de Mirena, 2% y 12% de las usuarias de Mirena experimentan sangrado

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



prolongado y sangrado irregular, respectivamente; se observa amenorrea en 28% y sangrado poco frecuente en 26% de las usuarias de Mirena.

Cuando Mirena se usa en combinación con tratamiento continuo de sustitución de estrógenos, se desarrolla gradualmente un patrón de ausencia de sangrado en la mayoría de las mujeres durante el primer año

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas al medicamento (ADR), reportadas con Mirena, se resumen en la tabla siguiente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raras (de $\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y desconocidas. En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según la clase de sistema u órgano de MedDRA (SOC de MedDRA). Las frecuencias son incidencias brutas de los eventos observados en ensayos clínicos en las indicaciones de anticoncepción y menorragia idiopática/sangrado menstrual abundante, incluyendo 5091 mujeres y 12,101 mujeres-año.

Las reacciones adversas en ensayos clínicos en la indicación de protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos (incluyendo 514 mujeres y 1218.9 mujeres-año) se observaron a una frecuencia similar, salvo que se especifique en pies de página.

Tabla 3: Reacciones adversas al medicamento

Clase de sistema u órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocido
Trastornos del sistema inmunológico					Hipersensibilidad, incluyendo erupción, urticaria y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Humor deprimido			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor pélvico/abdominal	Náuseas			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné Hirsutismo	Alopecia		

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



Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo		Lumbalgia**			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Cambios en el sangrado, incluyendo aumento y disminución del sangrado menstrual, , oligomenorrea y amenorrea Vulvovaginitis* Secreción genital*	Infección del aparato genital superior Quiste ovárico Dismenorrea Mastalgia** Expulsión del sistema anticonceptivo	Perforación uterina*** 86		
Exploraciones complementarias					Aumento de la presión

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

*Ensayos de protección endometrial: "frecuentes"

**Ensayos de protección endometrial: "muy frecuentes"

*** Esta frecuencia se basa en un amplio estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencionista, en usuarias de DIU, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En ensayos clínicos con Mirena que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue "rara". Un estudio separado de 362 mujeres que usaron Mirena durante más de 5 años demostró un perfil de reacciones adversas consistentes en los Años 6 y 7.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Cuando una mujer queda embarazada con Mirena in situ, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

Los hilos para la extracción puede sentirlos la pareja durante la relación sexual.

Se desconoce el riesgo de cáncer de mama cuando Mirena se utiliza en la indicación para la protección contra hiperplasia endometrial durante el tratamiento de sustitución de estrógenos. Se han reportado casos de cáncer de mama (frecuencia desconocida, ver la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Las siguientes ADR se han reportado en conexión con la inserción o el procedimiento de extracción de Mirena: Dolor durante el procedimiento, sangrado durante el



procedimiento, reacción vasovagal relacionada con la inserción con mareos o síncope. El procedimiento puede precipitar una convulsión en una paciente epiléptica.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe incluir en precauciones o advertencias tromboembolismo venoso agudo.

Ajustar el Inserto Versión CCDS 25 y la Información para prescribir versión CCDS 25 allegado al presente concepto.

Adicionalmente, debe retirar de la información farmacológica, inserto e IPP, las siguientes frases adicionadas en el apartado de advertencias y precauciones y reacciones adversas:

“<borrar la frase en caso de que esta indicación no esté aprobada>”

“<en caso de que la indicación de EE no esté registrada, deben borrarse las referencias a ensayos de EE y los asteriscos correspondientes>”

3.1.9.8 ZOPICLONA TABLETAS RECUBIERTAS X 7.5 MG

Expediente : 19942514
Radicado : 20211067613
Fecha : 09/04/2021
Interesado : GENFAR S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene Zopiclona 7.5mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:
Hipnótico

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)
- mistenia gravis
- insuficiencia respiratoria
- síndrome de apnea del sueño severo

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



- insuficiencia hepática severa
- embarazo y lactancia
- menores de 18 años

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC.

El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si: se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental, se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o si es co-administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona. Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y seguir a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación

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



Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Tras la interrupción del tratamiento hipnótico, puede ocurrir un síndrome transitorio, en el cual reaparecen los síntomas que llevaron al tratamiento con sedantes/hipnóticos, aunque de forma más acentuada. Ya que la probabilidad de aparición de tal fenómeno es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente.

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



Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas)
- y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir dormido, cocinar, comer, llamar por teléfono, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos

Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual.

Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

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



Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol

Advertencias sobre excipientes

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

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO_ZOPICLONE_TAB REC_7.5MG_PIL_L Revisión: abril 2021
- Información para prescribir versión CO_ZOPICLONE_TAB REC_7.5MG_PI_L Revisión: abril 2021

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



Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Use la dosis efectiva más baja. Zopiclona debe administrarse en una sola toma y no se debe volver a administrar durante la misma noche.

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de Zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

Como con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo de zopiclona no está recomendado. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del periodo máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

El producto se tomará por la noche, antes de que el paciente se acueste.

Duración del tratamiento

- Insomnio transitorio: 2 a 5 días.
- Insomnio de corta duración: 2 a 3 semanas.
- Insomnio crónico: un tratamiento de larga duración sólo debe aplicarse después de consultar aun especialista.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia hepática

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



El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Nuevas contraindicaciones:

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

- Mitenia gravis
- Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)
- Insuficiencia respiratoria
- Síndrome de apnea del sueño severo
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia
- Menores de 18 años.
- Que han experimentado previamente comportamientos complejos de sueño después de tomar zopiclona

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida.

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC.

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



El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si:

- se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental
- se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o
- si es co-administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona

Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, se debe prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y monitorizar a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno para que conozcan estos síntomas

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares,

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



insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo.

Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de Zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- Van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas)
- Y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

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



Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos complejos del sueño, incluyendo casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir “en estado de sonambulismo”, cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o de cualquier uso posterior de zopiclona. Si un paciente experimenta comportamientos complejos del sueño, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zopiclona, debido al riesgo para el paciente y otros. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos

Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual. Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de mayores pero no exclusivamente, tienen un mayor riesgo de caídas.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

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



La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol.

Advertencias sobre excipientes

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociación no recomendada

Alcohol: La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Inhibidores e inductores del CYP450

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



El efecto de la eritromicina en la farmacocinética de Zopiclona se ha estudiado en 10 voluntarios sanos. El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Opioides:

El uso concomitante de benzodiacepinas y otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluyendo zopiclona y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limitar la dosis y duración del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión CO_ZOPICLONE_TAB REC_7.5MG_PIL_L Revisión: abril 2021**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Use la dosis efectiva más baja. Zopiclona debe administrarse en una sola toma y no se debe volver a administrar durante la misma noche.

Posología

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de Zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

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



Como con todos los hipnóticos, el uso a largo plazo de zopiclona no está recomendado. La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación del periodo máximo de tratamiento; si esto ocurre, no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente, ya que el riesgo de abuso y dependencia aumenta con la duración del tratamiento.

El producto se tomará por la noche, antes de que el paciente se acueste.

Duración del tratamiento

- Insomnio transitorio: 2 a 5 días.
- Insomnio de corta duración: 2 a 3 semanas.
- Insomnio crónico: un tratamiento de larga duración sólo debe aplicarse después de consultar aun especialista.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia hepática

El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Insuficiencia respiratoria crónica

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg.

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



Nuevas contraindicaciones:

Zopiclona está contraindicada en pacientes con:

- **Mistenia gravis**
- **Hipersensibilidad al medicamento (a zopiclona o a alguno de los excipientes)**
- **Insuficiencia respiratoria**
- **Síndrome de apnea del sueño severo**
- **Insuficiencia hepática severa**
- **Embarazo y lactancia**
- **Menores de 18 años.**
- **Que han experimentado previamente comportamientos complejos de sueño después de tomar zopiclona**

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Evítese el uso concomitante con alcohol y otros depresores del SNC, no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Antes de prescribir un hipnótico y siempre que sea posible, debe identificarse la causa del insomnio así como los factores subyacentes.

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Depresión respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida

Compromiso psicomotor

Se requiere precaución en personas que requieran ánimo vigilante. Al igual que otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores sobre el SNC.

El riesgo de compromiso psicomotor, incluyendo compromiso sobre la habilidad de conducción, se incrementa si:

- **se toma zopiclona 12 horas antes de desarrollar actividades que requieran alerta mental**
- **se toma una dosis más alta de la dosis recomendada, o**
- **si es co-administrada con otros depresores del SNC, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles sanguíneos de zopiclona**

Los pacientes deben ser advertidos de no involucrarse en tareas peligrosas que requieran alerta mental o coordinación motora completa, como operar maquinaria o

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



conducir un vehículo después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a esa administración

Riesgo de uso concomitante con opioides:

El uso concomitante de opioides con benzodiacepinas u otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluida la zopiclona, puede llevar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas para pacientes en los cuales las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Si se toma la decisión de formular concomitantemente zopiclona con opioides, se debe prescribir las dosis efectivas más bajas y la duración mínima de uso concomitante, y monitorizar a los pacientes de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno para que conozcan estos síntomas

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso y/o dependencia física y psíquica.

El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se han reportado casos de dependencia con mayor frecuencia en pacientes tratados con zopiclona por periodos mayores a 4 semanas. El riesgo de abuso y dependencia también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de drogas o alcohol. Zopiclona debe usarse con extrema precaución en pacientes con abuso actual o historia de abuso de drogas o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote, ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

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



Insomnio de rebote

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo.

Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar bruscamente el tratamiento de Zopiclona, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Este síndrome se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma de la tableta.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- Van a poder dormir de forma ininterrumpida (durante 7-8 horas)
- Y que deben tomar la tableta justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de



que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos complejos del sueño, incluyendo casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir “en estado de sonambulismo”, cocinar, comer, llamar por teléfono o tener relaciones sexuales, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. Estos eventos pueden ocurrir después del primer uso o de cualquier uso posterior de zopiclona. Si un paciente experimenta comportamientos complejos del sueño, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Zopiclona, debido al riesgo para el paciente y otros. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en los pacientes que presentan estos comportamientos

Tendencias suicidas y depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio y tentativa de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No ha sido establecida una relación casual. Como con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes que muestran síntomas de depresión. Pueden presentarse tendencias suicidas, y por tanto debe administrarse la cantidad más baja posible de zopiclona a aquellos pacientes para reducir el riesgo intencional de sobredosis. Durante el uso de zopiclona, puede desenmascarse una depresión pre-existente. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser re-evaluado en caso que persista en insomnio.

Puede producir somnolencia y una disminución del nivel de mayores pero no exclusivamente, tienen un mayor riesgo de caídas.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

La zopiclona no está indicada en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

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



La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la dosis segura y efectiva de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Conducción

Se ha notificado que la ingesta de alcohol durante el tratamiento con zopiclona aumenta el riesgo de efectos adversos de la zopiclona sobre la capacidad para conducir.

Por lo tanto, se recomienda no conducir cuando se esté tomando de forma concomitante zopiclona y alcohol

Advertencias sobre excipientes

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

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociación no recomendada

Alcohol: La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

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



Inhibidores e inductores del CYP450

El efecto de la eritromicina en la farmacocinética de Zopiclona se ha estudiado en 10 voluntarios sanos. El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Opioides:

El uso concomitante de benzodiacepinas y otros medicamentos sedantes-hipnóticos, incluyendo zopiclona y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Limitar la dosis y duración del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el documento de la Información para prescribir versión CO_ZOPICLONE_TAB REC_7.5MG_PI_L Revisión: abril 2021, en el sentido de presentarlo con la información farmacológica completa.

**3.1.9.9 LIPITOR® TABLETAS 10 MG
 LIPITOR TABLETAS 20 MG
 LIPITOR® 40 MG. TABLETAS
 LIPITOR® 80 MG TABLETAS**

Expediente : 212446 / 212444 / 19919867 / 19935527
Radicado : 20211069159 / 20211069165 / 20211069166 / 20211069168
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 10,85 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a atorvastatina base 10mg
- Cada tableta recubierta atorvastatina cálcica, equivalente a atorvastatina base 20mg
- Cada tableta contiene 43,40 mg de atorvastatina cálcica, equivalente a atorvastatina base 40mg

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



- Cada tableta recubierta contiene atorvastatina calcio trihidrato (forma cristalina I) equivalente a atorvastatina 80 mg.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal. Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años. Acta 9 de 2015 numeral 3.14.7

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento, Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (lsn), O en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto.

Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la hmg- coa reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{lsn}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{lsn}$ en dos o más

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



ocasiones). La incidencia de dichas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas, deben ser monitoreados hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de alat o la $\text{asat} > 3 \times \text{Isn}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas.

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas, constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Efectos musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (cpk) en $> 10 \times \text{Isn}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la cpk. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la cpk o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía.

El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo p450-3a4 (cyp 3a4), y/o el transporte de fármacos. Cyp-3a4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa vih/vhc, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los

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



fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto, se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la cpk), aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la cpk.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis.

Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Accidente cerebrovascular hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ecc), que tuvieron una enfermedad cerebrovascular (ecv) o ataque isquémico transitorio (ait) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostro una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ecc (123 vs. 204).

Función endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina a1c (hba1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril- coenzima a (hmgcoa), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 21.0 de Diciembre 15 de 2020

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



Nueva dosificación y grupo etario

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

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



No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas advertencias y precauciones

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s)

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



anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $>3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibrótico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Ha habido muy escasos reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNI) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (véase sección 4.8. Efectos indeseables). La MNI se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatinina sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con

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



estatinas, anticuerpos anti- HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculoesquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o dónde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició con 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204).

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima

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



A (HMG- CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día)

Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos

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



La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

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



Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir

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



inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprueba los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Dislipidemias Graves en Niños.

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



Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más.

La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Ver Contraindicaciones, Advertencias y precauciones.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas advertencias y precauciones:

Efectos Hepáticos.

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática

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



fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anomalías fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anomalía(s) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas (véase la sección 4.8 Efectos indeseables).

La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina (véase la sección 4.3 Contraindicaciones).

Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina (véase la sección 4.8 Efectos indeseables). La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4) y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fibríco, eritromicina, fármacos

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



inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Ha habido muy escasos reportes de miopatía necrotizante inmunomediada (MNI) durante o después del tratamiento con algunas estatinas (véase sección 4.8. Efectos indeseables). La MNI se caracteriza clínicamente por debilidad muscular proximal persistente y creatina cinasa sérica elevada, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas, anticuerpos anti- HMG CoA reductasa positivos y mejoría con agentes inmunosupresores.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobulinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los efectos en el musculoesquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o dónde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.

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



- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis post-hoc de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició con 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204)

Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG- CoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores

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



conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas

Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día)

Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8.7 ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente

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



La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria

Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

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



Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe retirar del ítem de indicaciones la expresión: *“Prevención de Complicaciones Cardiovasculares. En pacientes adultos sin enfermedad cardiovascular clínicamente evidente, y con o sin*

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



dislipidemia”, dado que no hace parte de la información aprobada para el registro sanitario.

Ajustar el Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 21.0 de Diciembre 15 de 2020 a lo señalado para las indicaciones.

**3.1.9.10 NOVALGINA® AMPOLLAS
NOVALGINA® GOTAS
NOVALGINA TABLETAS
NOVALGINA® JARABE (SOLUCIÓN ORAL)
NOVALGINA® 5 ML**

Expediente : 33230 / 33231 / 33232 / 33644 / 54981

Radicado : 20211069118 / 20211070070 / 20211070269 / 20211069588 / 20211070225
20211069122 / 20211069596 / 20211070086 / 20211070227 / 20211070271
20211069124 / 20211069603 / 20211070097 / 20211070228 / 20211070275
20211069127 / 20211069608 / 20211070103 / 20211070229 / 20211070265
20211069129 / 20211069613 / 20211070110 / 20211070223 / 20211070276

Fecha : 13/04/2021

Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada ampolla contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 1g
- Cada 100ml de solución contiene metamizol sodico monohidrato tipo T (PODP) 50000mg
- Cada tableta contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 500mg
- Cada 100ml de Jarabe contiene metamizol sodico monohidrato (Dipirona) 5g
- Cada ampolla por 5ml contiene Dipirona (metamizol sodico monohidrato) 2,5g

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Solución oral
- Tableta
- Jarabe
- Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico, antipirético de segunda línea en casos de dolor o fiebre moderados o severos que no han cedido a otras alternativas farmacológicas (analgésicos no narcóticos) y no farmacológicas.

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a dipirona o a otras pirazolonas o pirazolidinas (isopropilaminofenazona, propifenazona, fenazona o fenilbutazona), así como pacientes

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



con hipersensibilidad a alguno de los excipientes. Esto incluye pacientes que han reaccionado, por ejemplo, con una agranulocitosis tras la utilización de alguna de estas sustancias.

- pacientes con síndrome conocido de asma por analgésicos o pacientes con intolerancia conocida a los analgésicos, del tipo urticaria-angioedema, es decir, pacientes con broncoespasmo u otras formas de reacción anafilactoide en respuesta a los salicilatos, paracetamol u otros analgésicos no narcóticos, como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno, indometacina o naproxeno

- pacientes con porfiria

- pacientes con deficiencia genética de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa (riesgo de hemólisis)

- pacientes con alteraciones de la función de la médula ósea (p.ej. Después del tratamiento con agentes citostáticos) o enfermedades del sistema hematopoyético.

- tercer trimestre del embarazo.

- neonatos y lactantes menores de 3 meses o de menos de 5 kg de peso corporal, ya que no se dispone de experiencia sobre su utilización.

- lactantes menores de un año por vía intravenosa.

- pacientes con hipotensión arterial preexistente y una situación de circulación inestable.

- inyección intraarterial.

- úlceras pépticas .

- insuficiencia hepática o renal grave .

Precauciones y advertencias:

- el uso intrahospitalario de dipirona requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

- uso pediátrico bajo responsabilidad del especialista .

- no se recomienda el uso concomitante con otro aine.

- el medicamento no debe ser empleado por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona durante un periodo superior a una semana.

- dipirona, derivado de la pirazolona presenta riesgo de choque y de agranulocitosis, que son raros pero que pueden poner en riesgo la vida.

- los pacientes que experimenten reacciones anafilactoides a dipirona, también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

- los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (e.g. agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazolonas y pirazolidinas.

- durante el tratamiento deberá hacerse control de cuadro hemático.

- cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria).no se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

- en la elección de la forma de administración se debe considerar que la administración parenteral de dipirona está asociado a un mayor riesgo de reacciones anafilácticas o anafilactoides.

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



·el riesgo de posibles reacciones anafilactoides graves con dipirona es claramente más elevado en pacientes con:

Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria-angioedema

Asma bronquial, especialmente en presencia de rinosinusitis y pólipos nasales,

Urticaria crónica,

Intolerancia a colorantes (e.g. tartracina) y/o conservantes (e.g. benzoatos),

·intolerancia al alcohol. Estos pacientes reaccionan incluso a pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas con síntomas como estornudos, lagrimeo y eritema facial intenso. Una intolerancia al alcohol de este tipo puede indicar un síndrome de asma por analgésicos no diagnosticado hasta la fecha.

·dipirona podría provocar reacciones de hipotensión. Estas reacciones pueden ser dependientes de la dosis y es más probable que se produzcan tras la administración parenteral que tras la administración enteral. El riesgo de experimentar este tipo de reacciones también se ve incrementado en caso de:

Una inyección intravenosa demasiado rápida.

·pacientes con, por ejemplo, hipotensión arterial preexistente, hipovolemia o deshidratación, inestabilidad circulatoria o insuficiencia circulatoria incipiente (e.g. en pacientes con ataque al corazón o politraumatismo).

·pacientes con fiebre alta.

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 precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CCDS V8.0-LRC-28- May-2020
- Información para prescribir versión CCDS V8.0-LRC-28- May-2020

Nueva dosificación

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

ADMINISTRACIÓN

En principio, la dosificación y ruta de administración dependen del efecto deseado y de la condición del paciente. En muchos casos, la administración oral es suficiente para alcanzar satisfactoriamente el resultado. Cuando se requiere un rápido inicio del efecto o cuando no está indicada la administración oral, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular. En niños entre los 3 y los 11 meses de edad, la Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) sólo debe administrarse por vía intramuscular.

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



Para todas las formas de dosificación, el efecto analgésico y antipirético puede esperarse entre 30 y 60 minutos después de la administración. Dicho efecto, generalmente persiste durante aproximadamente 4 horas.

(NOVALGINA®) Comprimidos 500 mg

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1 a 2 tabletas hasta 4 veces al día. Los comprimidos no se deben masticar, sino ingerirlos con líquido.

(NOVALGINA®) Comprimidos 500 mg

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 1 a 2 tabletas hasta 4 veces al día. Los comprimidos no se deben masticar, sino ingerirlos con líquido.

(NOVALGINA®) Solución oral 50 mg/ml – Jarabe

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 10 a 20 mL en una administración única o hasta un máximo de 20 mL, 4 veces al día.

Los Niños deben recibir Novalgina jarabe según su peso, de conformidad con las siguientes directrices:

Peso (edad promedio)	Dosificación	Solución oral (mL)*	mg
5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dosis única	1.25 a 2.5	62.5 a 125
	Dosis máxima diaria	10 (4 x 2.5 mL)	500
9 a 15 kg (1 a 3 años)	Dosis única	2.5 a 5	125 a 250
	Dosis máxima diaria	20 (4 x 5 mL)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 años)	Dosis única	3.75 a 7.5	187.5 a 375
	Dosis máxima diaria	30 (4 x 7.5 mL)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 años)	Dosis única	5 a 10	250 a 500
	Dosis máxima diaria	40 (4 x 10 mL)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 años)	Dosis única	7.5 a 15	375 a 750
	Dosis máxima diaria	60 (4 x 15 mL)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 años)	Dosis única	8.75 a 17.5	437.5 a 875
	Dosis máxima diaria	70 (4 x 17.5 mL)	3500

(NOVALGINA®) Gotas 500 mg/mL

1 mL = 20 gotas

Adultos y adolescentes mayores de 15 años: 20 a 40 gotas, en una administración única o hasta un máximo de 40 gotas, 4 veces al día.

Los Niños deben recibir Novalgina gotas según su peso, de conformidad con las siguientes directrices:

Peso (edad promedio)	Dosis	Solución oral (mL)*	mg
----------------------	-------	---------------------	----

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



5 a 8 kg (3 a 11 meses)	Dosis única	2 a 5 gotas	50 a 125
	Dosis máxima diaria	20 (4 x 5 gotas)	500
9 a 15 kg (1 a 3 años)	Dosis única	3 a 10 gotas	75 a 250
	Dosis máxima diaria	40 (4 x 10 gotas)	1000
16 a 23 kg (4 a 6 años)	Dosis única	5 a 15 gotas	125 a 375
	Dosis máxima diaria	60 (4 x 15 gotas)	1500
24 a 30 kg (7 a 9 años)	Dosis única	8 a 20 gotas	200 a 500
	Dosis máxima diaria	80 (4 x 20 gotas)	2000
31 a 45 kg (10 a 12 años)	Dosis única	10 a 30 gotas	250 a 750
	Dosis máxima diaria	120 (4 x 30 gotas)	3000
46 a 53 kg (13 a 14 años)	Dosis única	15 a 35 gotas	375 a 875
	Dosis máxima diaria	140 (4 x 35 gotas)	3500

(NOVALGINA®) solución para inyección (500mg/ml):

Adultos y adolescentes mayores de 15 años:

Como dosis única, 1 - 2 ml i.v. o i.m. ; como dosis diaria, hasta 10 ml.

Si es necesario, la dosis única puede aumentarse a 5 ml (correspondiente a 2.500 mg de metamizol sódico).

Infantes y niños:

El siguiente esquema de dosificación para dosis únicas i.v. (excepto infantes menores de 1 año) o i.m. debe usarse como guía:

Rango de edad de los niños (peso corporal)	Novalgina®
13 - 14 años (aprox. 46 - 53 kg)	0.8 - 1.8 mL
10 - 12 años (aprox. 31 - 45 kg)	0.5 - 1.5 mL
7 - 9 años (aprox. 24 - 30 kg)	0.4 - 1.0 mL
4 - 6 años (aprox. 16 - 23 kg)	0.3 - 0.8 mL
1 - 3 años (aprox. 9 - 15 kg)	0.2 - 0.5 mL
Infantes 3 - 11 meses (aprox. 5 - 8 kg)	0.1 - 0.2 mL

En niños menores de 1 año, Novalgina® debe inyectarse solo por vía intramuscular. En infantes y niños, estas dosis únicas pueden administrarse hasta 4 veces al día.

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES

Reacciones Anafilácticas /Anafilactoides

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



Cuando se selecciona la vía de administración, debe tenerse en cuenta que la administración parenteral está asociada con un mayor riesgo de reacciones anafilácticas /anafilactoides. Los pacientes que experimentan reacciones anafilactoides a dipirona (Metamizol sódico monohidratado), también presentan un riesgo alto de reaccionar del mismo modo a otros analgésicos no narcóticos.

En particular, los siguientes pacientes están en riesgo especial de posibles reacciones anafilactoides severas a Dipirona (Metamizol sódico monohidratado)

- Pacientes con asma bronquial, particularmente aquellos con rinosinusitis y pólipos nasales.
- Síndrome de asma por analgésicos o intolerancia a los analgésicos del tipo urticaria angioedema.
- Pacientes con urticaria crónica.
- Pacientes con intolerancia al alcohol, es decir, que reaccionan incluso a cantidades menores de ciertas bebidas alcohólicas con síntomas como estornudo, lagrimeo y eritema facial intenso. La intolerancia al alcohol puede ser un indicativo de un síndrome asmático no diagnosticado, secundario a analgésicos.
- Pacientes con intolerancia a los colorantes (ejemplo Tartrazina) y/o a los conservantes (ejemplo Benzoatos).

Antes de administrar Novalgina®, el paciente debe ser interrogado específicamente. En los pacientes con un riesgo especial de reacciones anafilactoides, Novalgina® sólo debe usarse después de sopesar cuidadosamente los posibles riesgos frente al beneficio esperado. Si Novalgina® debe administrarse en tales circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica y disponibilidad de facilidades para tratamiento inmediato de emergencia.

Reacciones Hipotensivas Aisladas

La administración de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) puede causar reacciones hipotensivas aisladas (ver también “10. Reacciones Adversas”). Estas reacciones son posiblemente dependientes de la dosis y lo más posible es que se presenten tras la administración parenteral que tras la administración enteral. Con el fin de evitar reacciones hipotensivas severas de esta clase:

- La aplicación intravenosa se debe administrar lentamente.
- Reversión hemodinámica en los pacientes con hipotensión preexistente, con disminución de volumen o deshidratación o con inestabilidad circulatoria o falla circulatoria incipiente.
- Debe tenerse cuidado con pacientes con fiebre alta.

En estos pacientes, la indicación para la Dipirona (Metamizol sódico monohidratado), debe establecerse con particular cuidado y, si Novalgina® debe administrarse en esas circunstancias, se requiere estrecha supervisión médica. Para reducir el riesgo de una

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



reacción hipotensiva pueden requerirse medidas preventivas (estabilización hemodinámica). Ver Contraindicaciones en lo concerniente a pacientes con hipotensión o circulación inestable.

En los pacientes en quienes el descenso en la presión arterial debe evitarse, como en caso de enfermedad coronaria severa o estenosis relevante de los vasos sanguíneos que irrigan el cerebro, Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (Metamizol sódico monohidratado) sólo debe usarse bajo estrecho monitoreo hemodinámico.

En pacientes con compromiso renal o hepático, es recomendable evitar las dosis altas de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), dado que la tasa de eliminación está reducida en estos pacientes.

La inyección intravenosa debe ser administrada muy lentamente (de tal forma que no exceda el mililitro por minuto), para asegurar que la inyección pueda ser detenida al primer signo de una reacción anafiláctica/ anafilactoide (Ver “10. Reacciones Adversas”) y minimizar el riesgo de reacciones de hipotensión aisladas.

Lesión hepática inducida por fármacos

Se han reportado casos de hepatitis aguda de patrón predominante hepatocelular en pacientes tratados con metamizol que aparece entre unos días a unos meses tras el inicio del tratamiento. Los signos y síntomas incluyen elevación de las enzimas hepáticas en suero con o sin ictericia, frecuentemente en el contexto de otras reacciones de hipersensibilidad al fármaco (por ejemplo. Erupción cutánea, discrasias sanguíneas, fiebre y eosinofilia) o acompañada de características de hepatitis autoinmune. La mayoría de los pacientes se recuperaron al suspender el tratamiento con metamizol; sin embargo, en casos aislados, se reportó la progresión a una insuficiencia hepática aguda que requirió de un transplante de hígado.

El mecanismo de la lesión hepática inducida por el metamizol no está claramente elucidado, pero los datos indican un mecanismo inmunoalérgico.

Se debe indicar a los pacientes ponerse en contacto con su médico en caso de que aparezcan síntomas que sugieran una lesión hepática. En estos pacientes se debe suspender el uso de metamizol y evaluar la función hepática.

Metamizol no debe reintroducirse en pacientes con un episodio de lesión hepática durante el tratamiento con metamizol, para la que no se haya determinado otra causa de lesión hepática.

ADVERTENCIAS

El uso intrahospitalario de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) requiere de programas institucionales de farmacovigilancia, con el objetivo de identificar y prevenir eventos adversos.

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



No se recomienda el uso concomitante con otros AINE.

La dipirona (Metamizol sódico monohidratado), derivado de la pirazolona, presenta riesgo de choque y de agranulocitosis. La agranulocitosis inducida por dipirona (Metamizol sódico monohidratado), es un accidente de origen inmunoalérgico que dura al menos una semana. Estas reacciones son muy raras, pueden ser severas, y peligrosas para la vida, que podrían ser fatales. Estas reacciones no son dosis-dependientes y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento.

Cuando aparezcan signos clínicos de agranulocitosis o trombocitopenia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) y se debe controlar el recuento sanguíneo (incluyendo la fórmula leucocitaria). No se puede esperar a disponer de los resultados de las pruebas analíticas para interrumpir el tratamiento.

A todos los pacientes se les debe advertir suspender el medicamento y consultar inmediatamente a su Médico si alguno de los siguientes signos o síntomas posiblemente relacionados con neutropenia ocurren: fiebre, escalofrío, dolor de garganta, ulceraciones en la cavidad oral. En caso de neutropenia (< 1500 neutrófilos /mm³) el tratamiento debe ser discontinuado inmediatamente y debe realizarse urgentemente un conteo completo de células sanguíneas y monitorearlo hasta que retorne a valores normales.

Pancitopenia: En caso de pancitopenia, el tratamiento se debe discontinuar y se debe monitorizar con conteo completo de células sanguíneas hasta normalización. A todos los pacientes se les debe advertir que busquen atención médica inmediata si presenta signos o síntomas que sugieran discrasias sanguíneas (ej. malestar general, infección, fiebre persistente, hematomas, sangrado, palidez) con tratamiento con Dpirona (Metamizol sódico monohidratado).

Shock anafiláctico: Estas reacciones ocurren especialmente en pacientes sensibilizados. Por lo tanto, Metamizol debe ser prescrito con precaución en pacientes asmáticos o pacientes atópicos

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe ser utilizada en casos de dolor o fiebre moderada a severa que no han cedido a otras alternativas farmacológicas y no farmacológicas.

El medicamento no debe emplearse por más de una semana. Debe justificarse el empleo de dipirona (Metamizol sódico monohidratado) durante un periodo superior a una semana. Cuando el uso parenteral de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) se prolongue por más de 7 días, debe realizarse control con hemograma.

La Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) debe administrarse bajo estricta prescripción médica. El uso de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) en pediatría estará bajo la responsabilidad del especialista.

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



Reacciones cutáneas severas: Reacciones cutáneas severas como el síndrome de Steven-Johnson (SJS) y la Necrólisis epidérmica Tóxica (NET) se han reportado con dipirona (Metamizol sódico monohidratado). Si los síntomas y/o signos de NET (como rash progresivo con ampollas o lesiones en mucosas) se desarrollan con el tratamiento con Dipirona (Metamizol sódico monohidratado), el medicamento se debe discontinuar inmediatamente, y no debe reiniciarse. A los pacientes se les debe avisar sobre los signos y síntomas y se deben monitorear estrechamente por reacciones cutáneas, particularmente durante la primera semana de tratamiento.

Los pacientes que muestran reacciones anafilácticas u otras reacciones inmunológicas a dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (ejemplo, agranulocitosis) también presentan un alto riesgo de reaccionar del mismo modo a otras pirazonas y pirazolidinas.

El uso de Novalgina® durante el segundo trimestre de embarazo (mes 3 a 6), sólo debe considerarse por razones médicas previa evaluación del riesgo y beneficio (ver sección 9: Embarazo).

Úsese con precaución en:

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el Ácido Acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones

Nuevas Reacciones adversas

ALTERACIONES CARDÍACAS

Síndrome de Kounis.

ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) (Metamizol sódico monohidratado), puede causar shock anafiláctico reacciones anafilácticas / anafilactoides las cuales pueden ser severas y peligrosas para la vida, incluso a veces fatales. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada en muchas oportunidades anteriores sin complicación alguna.

Tabletas:

Tales reacciones medicamentosas pueden desarrollarse inmediatamente después de la administración de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado), u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

Solución para inyección:

Estas reacciones se pueden desarrollar durante la administración de Dipirona (Metamizol sódico monohidratado) u horas después; sin embargo, el patrón usual es que se presenten dentro de la hora posterior a la administración.

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



Todas las formulaciones:

Típicamente, las reacciones anafilácticas/anafilactoides más leves se manifiestan con síntomas cutáneos y de las mucosas (como prurito, ardor, enrojecimiento, urticaria, edemas), disnea y —menos frecuentemente— malestares gastrointestinales.

Las reacciones más leves pueden progresar hasta las formas severas con urticaria generalizada, angioedema severo (que involucre incluso a la laringe), broncoespasmo severo, arritmias cardíacas, caída de la presión arterial (precedida algunas veces por un incremento en la presión arterial) y choque circulatorio.

En los pacientes con síndrome asmático secundario a analgésicos, estas reacciones aparecen típicamente en forma de ataques de asma.

ALTERACIONES CUTÁNEAS Y SUBCUTÁNEAS

Además de las manifestaciones cutáneas y en mucosas de las reacciones anafilácticas/anafilactoides mencionadas, pueden ocurrir ocasionalmente erupciones medicamentosas fijas, raras veces exantema, y en casos aislados síndromes de Stevens-Johnson o de Lyell.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopenia, incluyendo desenlace fatal, leucopenia y, trombocitopenia. Estas reacciones son consideradas de naturaleza inmunológica. Pueden presentarse aún si Novalgina® ha sido usada previamente en muchas oportunidades sin complicación alguna. Los signos típicos de la agranulocitosis incluyen lesiones inflamatorias de las mucosas (por ejemplo, orofaríngea, anorrectal, genital), ardor en la garganta y fiebre (aún fiebre inesperadamente persistente o recurrente). Sin embargo, en los pacientes que reciben terapia antibiótica pueden ser mínimos los signos típicos de la agranulocitosis. La velocidad de sedimentación eritrocítica se aumenta significativamente, mientras que el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos es mínimo o ausente.

Los signos típicos de la trombocitopenia incluyen una mayor tendencia al sangrado y a la aparición de petequias en la piel y en las membranas mucosas.

ALTERACIONES VASCULARES:

REACCIONES HIPOTENSIVAS AISLADAS:

Tabletas:

Ocasionalmente, después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial.

Solución para inyección:

Ocasionalmente, durante o después de la administración pueden presentarse reacciones de hipotensión transitorias aisladas (posiblemente mediadas farmacológicamente y no

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



acompañadas por otros signos de reacción anafiláctica / anafilactoide); en casos raros, esta reacción toma la forma de una caída crítica en la presión arterial. La inyección intravenosa rápida puede aumentar el riesgo de tal reacción hipotensiva.

ALTERACIONES RENALES Y URINARIAS:

En muy raras ocasiones, especialmente en los pacientes con historia de enfermedad renal, puede presentarse un deterioro agudo de la función renal (falla renal aguda), en algunos casos con oliguria, anuria o proteinuria. En casos aislados puede presentarse nefritis intersticial aguda.

ALTERACIONES GENERALES Y REACCIONES EN EL SITIO DE APLICACIÓN:

Puede presentarse dolor y reacción local en el sitio de aplicación. Algunas veces esto puede incluir flebitis. Algunas veces, una coloración roja ha sido observada en la orina. Esto puede deberse a un metabolito presente en baja concentración: ácido rubazónico.

ALTERACIONES GASTROINTESTIALES

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal.

ALTERACIONES HEPATOBILIARES:

Pueden producirse lesiones hepáticas inducidas por el medicamento incluyendo hepatitis aguda, ictericia, aumento de las enzimas hepáticas, con una frecuencia no conocida

Nuevas interacciones

Interacciones Medicamentosas

Inducción Farmacocinética de las enzimas metabolizadoras: Metamizol puede inducir las enzimas metabolizadoras incluyendo CYP2B6 y CYP3A4.

La Co-administración de metamizol con sustratos CYP2B6 y/o CYP3A4 tales como bupropión, efavirenz, metadona, ciclosporina, tacrolimus o sertralina, pueden provocar una reducción de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administran simultáneamente metamizol y un sustrato de CYP2B6 y/o CYP3A4; la respuesta clínica y/o los niveles del fármaco deben ser seguidos por una monitorización farmacoterapéutica.

Valproato

Metamizol puede disminuir los niveles séricos de valproato cuando se coadministra, lo que puede resultar en una posible disminución de la eficacia de valproato. Los Prescriptores deben monitorear la respuesta clínica (control de las convulsiones o del estado de ánimo) y considerar la posibilidad de controlar los niveles séricos del valproato según proceda.

La administración concomitante de dipirona (Metamizol sódico monohidratado), y metotrexate puede incrementar la hematotoxicidad del metotrexate particularmente en pacientes ancianos, por lo tanto esta combinación debe evitarse.



Dipirone (Metamizol sódico monohidratado) puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria, cuando se toma de forma concomitante. Por lo tanto, esta combinación debe utilizarse con precaución en pacientes que toman ácido acetilsalicílico de baja dosis para cardioprotección

Se ha reportado interferencia con pruebas de laboratorio que utilizan reacciones tipo Trinder/Trinder (por ejemplo, pruebas para medir niveles séricos de creatinina, triglicéridos, colesterol HDL y ácido úrico) en pacientes que usan metamizol

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

3.1.9.11 MYOVIE®

Expediente : 226106
Radicado : 20211073030
Fecha : 16/04/2021
Interesado : SELIG DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada vial contiene 0,23 mg de tetrafosmina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Imágenes de miocardio: agente de perfusión miocárdica indicado como un complemento en el diagnóstico y la localización de la isquemia y/o infarto de miocardio. Imágenes de tumores mamarios: está indicado como un complemento de las evaluaciones iniciales (palpación, mamografía, o modalidades de imagen y/o citología alternativas) en la caracterización de la malignidad de las lesiones sospechosas de mama en las que todas estas otras pruebas recomendadas no fueron concluyentes

Contraindicaciones

El producto esta contraindicado en embarazo y en pacientes con conocida hipersensibilidad a la tetrofosmina. Este producto es un radiofarmaco y no debe suministrarse directamente en pacientes. El contenido de cada frasco ampolla debe utilizarse únicamente en la preparación de la inyección marcada con 99mtc tecnecio radiactivo.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto Versión 2 allegado mediante radicado 20211073030

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



- Información para prescribir Versión 2 allegado mediante radicado 20211073030

Nueva dosificación:

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 230 microgramos de tetrofosmina

Excipientes con efecto conocido La solución reconstituida contiene 3.6 – 3.7 mg/ml de sodio.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene

Este medicamento contiene 3,6 - 3,7 mg / ml de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

La siguiente tabla muestra la dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación n°128 de la ICRP (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

	Dosis de radiación absorbida por unidad de actividad administrada (mGy/MBq)	
Órgano	Ejercicio	Reposo
Glándulas adrenales	4.4E-03	4.2E-03
Superficies óseas	6.3E-03	5.8E-03
Cerebro	2.7E-03	2.3E-03
Mama	2.3E-03	2.0E-03
Pared de la vesícula biliar	2.7E-02	3.6E-02
Tracto gastrointestinal		
Pared del estómago	4.6E-03	4.5E-03
Intestino delgado	1.1E-02	1.5E-02
(Pared del intestino grueso ascendente	2.0E-02	2.7E-02)
(Pared del intestino grueso descendente	1.5E-02	2.0E-02)
Pared del colon	1.8E-02	2.4E-02
Pared del corazón	5.2E-03	4.7E-03
Riñones	1.0E-02	1.3E-02
Hígado	3.3E-03	4.0E-03
Pulmones	3.2E-02	2.8E-03
Músculos	3.5E-03	3.3E-03
Esófago	3.3E-03	2.8E-03
Ovarios	7.7E-03	8.8E-03

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



Pancreas	5.0E-03	4.9E-03
Médula ósea	3.9E-03	3.8E-03
Piel	2.2E-03	2.0E-03
Bazo	4.1E-03	3.9E-03
Testículos	3.4E-03	3.1E-03
Timo	3.3E-03	2.8E-03
Tiroides	4.7E-03	5.5E-03
Pared de la vejiga urinaria	1.4E-02	1.7E-02
Útero	7.0E-03	7.8E-03
Resto de órganos	3.8E-03	3.8E-03
Dosis efectiva	6,9E-03	8.0E-03

El tecnecio (99mTc) tetrofosmina se administra en forma de dos inyecciones intravenosas bien la primera en reposo y la segunda en estrés, o la primera en estrés y la segunda en reposo. El rango de actividad recomendado para la primera dosis es de 250-400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada al menos 1 hora más tarde, es de 600-800 MBq.

Imagen de miocardio

La dosis efectiva resultante de la administración de 800 MBq para gammagrafía miocárdica para un adulto de peso 70 kg en reposo es de 6,4 mSv. Después del ejercicio, la misma actividad administrada resulta en una dosis de 5,5 mSv.

Para una actividad administrada de 800 MBq, la dosis de radiación absorbida en el corazón para el sujeto en reposo es de 3,8 mGy, y tras el ejercicio es de 4,2 mGy. La dosis de radiación absorbida en la pared de la vejiga urinaria (vacía a las 3,5 horas) es de 13,6 mGy en reposo o 11.2 mGy tras el ejercicio.

Imagen de mama

La dosis efectiva resultante de la administración de 750 MBq para un adulto de peso 70 kg en reposo es de 6,0 mSv.

Para una actividad administrada de 750 MBq, la dosis de radiación absorbida en la mama es de 1,7 mGy. La dosis de radiación absorbida en la pared de la vejiga urinaria (vacía a las 3,5 horas) es de 12,8 mGy

Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

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



No se recomienda el uso de Myoview en niños o adolescentes, ya que no hay datos disponibles para estos grupos de población.

Adultos

Obtención de imágenes del miocardio

Debe solicitarse a los pacientes que ayunen la noche anterior o que tomen un desayuno ligero en la mañana de la administración.

Para el diagnóstico y localización de la isquemia miocárdica (usando técnicas planares o de SPECT) y para la valoración de la función del ventrículo izquierdo utilizando SPECT sincronizado con ECG, el procedimiento habitual incluye dos inyecciones intravenosas de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina, una administrada en el pico de estrés y otra administrada en reposo. El orden de las dos administraciones puede ser, bien la primera en reposo y la segunda en estrés o la primera en estrés y la segunda en reposo.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y en estrés se administran el mismo día, la actividad administrada con la segunda dosis debe permitir que la tasa de cuentas en miocardio sea al menos tres veces mayor que la actividad residual que queda de la primera dosis. El rango de actividad recomendado para la primera dosis es de 250-400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada, al menos, 1 hora más tarde, es de 600-800 MBq. Si se utiliza SPECT sincronizado con ECG está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y estrés se administran en días diferentes, el rango de actividad recomendado para cada dosis de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina es de 400- 600 MBq. Para estudios en individuos con mayor estructura corporal (por ejemplo, aquellos con obesidad abdominal o mujeres con mamas grandes), o aquellos utilizando SPECT sincronizado con ECG, está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

La actividad total administrada para los estudios de obtención de imágenes miocárdicas en situación de estrés y reposo, tanto si se realiza en uno o dos días, debe limitarse a 1.200 MBq.

Basándonos en los datos de los ensayos clínicos, una actividad mínima de 550 MBq ha demostrado ser adecuada para la realización del SPECT sincronizado con ECG. La actividad administrada para la obtención de imágenes miocárdicas mediante SPECT sincronizado con ECG debe cumplir las directrices especificadas en los párrafos anteriores.

Una inyección de tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina (250-400 MBq) en reposo es suficiente como coadyuvante en el diagnóstico y localización de infarto de miocardio.

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



Las imágenes planares o preferiblemente de SPECT deben comenzar a adquirirse no antes de 15 minutos después de la inyección. No hay evidencias de cambios significativos en la concentración miocárdica o en la redistribución del tecnecio (99mTc) tetrofosmina, por tanto, las imágenes pueden ser adquiridas hasta 4 horas después de la inyección.

Para la obtención de imágenes planares se deben adquirir las proyecciones habituales (anterior, OAI 40°-45°, OAI 65° -70° y/o lateral izquierda).

Obtención de imágenes de mama

Para el diagnóstico y localización de lesiones sospechosas de mama, el procedimiento recomendado consiste en una única inyección intravenosa de 500-750 MBq de tecnecio (99mTc) tetrofosmina. La inyección debe administrarse, preferentemente, en una vena del pie u otro lugar que no sea el brazo situado en el mismo lado de la lesión sospechosa en la mama. No es necesario que el paciente ayune antes de la inyección.

La obtención de imágenes de mama se inicia de forma óptima de 5 a 10 minutos tras la inyección, con el paciente en posición decúbito prono y con la(s) mama(s) sin ningún tipo de sujeción en posición péndula. Se recomienda la utilización de una mesa especial diseñada para la obtención de imágenes gammagráficas de mama. Debe obtenerse una imagen proyección lateral de la mama con sospecha de lesiones, con la cámara situada lo más cerca posible de dicha mama.

A continuación, debe recolocarse al paciente de forma que pueda obtenerse una imagen en la misma proyección de la mama contralateral en posición péndula. Después, debe obtenerse una imagen en proyección anterior con el paciente en decúbito supino con los brazos situados detrás de su cabeza.

Forma de administración

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente

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 y grupo etario**
- **Inserto Versión 2 allegado mediante radicado 20211073030**
- **Información para prescribir Versión 2 allegado mediante radicado 20211073030**

Nueva dosificación:

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 230 microgramos de tetrofosmina

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



Excipientes con efecto conocido La solución reconstituida contiene 3.6 – 3.7 mg/ml de sodio.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene

Este medicamento contiene 3,6 - 3,7 mg / ml de sodio. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

La siguiente tabla muestra la dosimetría interna de la radiación calculada de acuerdo con la publicación n°128 de la ICRP (International Commission of Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current information Related to Frequently Used Substances, Ann ICRP 2015).

Órgano	Dosis de radiación absorbida por unidad de	
	Ejercicio	Reposo
Glándulas adrenales	4.4E-03	4.2E-03
Superficies óseas	6.3E-03	5.8E-03
Cerebro	2.7E-03	2.3E-03
Mama	2.3E-03	2.0E-03
Pared de la vesícula biliar	2.7E-02	3.6E-02
Tracto gastrointestinal		
Pared del estómago	4.6E-03	4.5E-03
Intestino delgado	1.1E-02	1.5E-02
(Pared del intestino grueso ascendente	2.0E-02	2.7E-02)
(Pared del intestino grueso descendente	1.5E-02	2.0E-02)
Pared del colon	1.8E-02	2.4E-02
Pared del corazón	5.2E-03	4.7E-03
Riñones	1.0E-02	1.3E-02
Hígado	3.3E-03	4.0E-03
Pulmones	3.2E-02	2.8E-03
Músculos	3.5E-03	3.3E-03
Esófago	3.3E-03	2.8E-03
Ovarios	7.7E-03	8.8E-03
Pancreas	5.0E-03	4.9E-03
Médula ósea	3.9E-03	3.8E-03
Piel	2.2E-03	2.0E-03
Bazo	4.1E-03	3.9E-03
Testículos	3.4E-03	3.1E-03
Timo	3.3E-03	2.8E-03

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



Tiroides	4.7E-03	5.5E-03
Pared de la vejiga urinaria	1.4E-02	1.7E-02
Útero	7,0E-03	7,8E-03
Resto de órganos	3,8E-03	3,8E-03
Dosis efectiva	6,9E-03	8.0E-03

El tecnecio (^{99m}Tc) tetrofosmina se administra en forma de dos inyecciones intravenosas bien la primera en reposo y la segunda en estrés, o la primera en estrés y la segunda en reposo. El rango de actividad recomendado para la primera dosis es de 250-400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada al menos 1 hora más tarde, es de 600-800 MBq.

Imagen de miocardio

La dosis efectiva resultante de la administración de 800 MBq para gammagrafía miocárdica para un adulto de peso 70 kg en reposo es de 6,4 mSv. Después del ejercicio, la misma actividad administrada resulta en una dosis de 5,5 mSv.

Para una actividad administrada de 800 MBq, la dosis de radiación absorbida en el corazón para el sujeto en reposo es de 3,8 mGy, y tras el ejercicio es de 4,2 mGy. La dosis de radiación absorbida en la pared de la vejiga urinaria (vacía a las 3,5 horas) es de 13,6 mGy en reposo o 11.2 mGy tras el ejercicio.

Imagen de mama

La dosis efectiva resultante de la administración de 750 MBq para un adulto de peso 70 kg en reposo es de 6,0 mSv.

Para una actividad administrada de 750 MBq, la dosis de radiación absorbida en la mama es de 1,7 mGy. La dosis de radiación absorbida en la pared de la vejiga urinaria (vacía a las 3,5 horas) es de 12,8 mGy

Posología y forma de administración

Posología

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Myoview en niños o adolescentes, ya que no hay datos disponibles para estos grupos de población.

Adultos

Obtención de imágenes del miocardio

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



Debe solicitarse a los pacientes que ayunen la noche anterior o que tomen un desayuno ligero en la mañana de la administración.

Para el diagnóstico y localización de la isquemia miocárdica (usando técnicas planares o de SPECT) y para la valoración de la función del ventrículo izquierdo utilizando SPECT sincronizado con ECG, el procedimiento habitual incluye dos inyecciones intravenosas de tecnecio (99mTc) tetrofosmina, una administrada en el pico de estrés y otra administrada en reposo. El orden de las dos administraciones puede ser, bien la primera en reposo y la segunda en estrés o la primera en estrés y la segunda en reposo.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y en estrés se administran el mismo día, la actividad administrada con la segunda dosis debe permitir que la tasa de cuentas en miocardio sea al menos tres veces mayor que la actividad residual que queda de la primera dosis. El rango de actividad recomendado para la primera dosis es de 250-400 MBq. El rango de actividad recomendado para la segunda dosis, administrada, al menos, 1 hora más tarde, es de 600-800 MBq. Si se utiliza SPECT sincronizado con ECG está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

Cuando las inyecciones en situación de reposo y estrés se administran en días diferentes, el rango de actividad recomendado para cada dosis de tecnecio (99mTc) tetrofosmina es de 400- 600 MBq. Para estudios en individuos con mayor estructura corporal (por ejemplo, aquellos con obesidad abdominal o mujeres con mamas grandes), o aquellos utilizando SPECT sincronizado con ECG, está justificada la administración de una actividad en el límite superior de los rangos mencionados.

La actividad total administrada para los estudios de obtención de imágenes miocárdicas en situación de estrés y reposo, tanto si se realiza en uno o dos días, debe limitarse a 1.200 MBq.

Basándonos en los datos de los ensayos clínicos, una actividad mínima de 550 MBq ha demostrado ser adecuada para la realización del SPECT sincronizado con ECG. La actividad administrada para la obtención de imágenes miocárdicas mediante SPECT sincronizado con ECG debe cumplir las directrices especificadas en los párrafos anteriores.

Una inyección de tecnecio (99mTc) tetrofosmina (250-400 MBq) en reposo es suficiente como coadyuvante en el diagnóstico y localización de infarto de miocardio.

Las imágenes planares o preferiblemente de SPECT deben comenzar a adquirirse no antes de 15 minutos después de la inyección. No hay evidencias de cambios significativos en la concentración miocárdica o en la redistribución del tecnecio (99mTc) tetrofosmina, por tanto, las imágenes pueden ser adquiridas hasta 4 horas después de la inyección.

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



Para la obtención de imágenes planares se deben adquirir las proyecciones habituales (anterior, OAI 40°-45°, OAI 65° -70° y/o lateral izquierda).

Obtención de imágenes de mama

Para el diagnóstico y localización de lesiones sospechosas de mama, el procedimiento recomendado consiste en una única inyección intravenosa de 500-750 MBq de tecnecio (99mTc) tetrofosmina. La inyección debe administrarse, preferentemente, en una vena del pie u otro lugar que no sea el brazo situado en el mismo lado de la lesión sospechosa en la mama. No es necesario que el paciente ayune antes de la inyección.

La obtención de imágenes de mama se inicia de forma óptima de 5 a 10 minutos tras la inyección, con el paciente en posición decúbito prono y con la(s) mama(s) sin ningún tipo de sujeción en posición péndula. Se recomienda la utilización de una mesa especial diseñada para la obtención de imágenes gammagráficas de mama. Debe obtenerse una imagen proyección lateral de la mama con sospecha de lesiones, con la cámara situada lo más cerca posible de dicha mama.

A continuación, debe recolocarse al paciente de forma que pueda obtenerse una imagen en la misma proyección de la mama contralateral en posición péndula. Después, debe obtenerse una imagen en proyección anterior con el paciente en decúbito supino con los brazos situados detrás de su cabeza.

Forma de administración

Este medicamento debe reconstituirse antes de su administración al paciente

3.1.9.12 **FLIXOTIDE® 50mcg**
 FLIXOTIDE® 125mcg
 FLIXOTIDE 250 mcg

Expediente : 19913481 / 20003641 / 19913482
Radicado : 20211073722 / 20211073729 / 20211073749
Fecha : 16/04/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

- Cada 100 g de suspensión para inhalación contiene 0,083 g de propionato de fluticasona (0,083% w/w) equivalente a 50 mcg por dosis
- Cada 100 ml contiene propionato de fluticasona (micronizado), equivalente a 125 mcg por dosis, 0.17 % (w/v)
- Cada dosis contiene propionato de fluticasona (micronizado) 250 mcg

Forma farmacéutica:

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



- Suspensión para inhalación
- Aerosoles
- Suspensión para inhalación

Indicaciones:

Flixotide exhibe un marcado efecto antiinflamatorio en los pulmones. Reduce los síntomas y exacerbaciones del asma en los pacientes tratados previamente con algún broncodilatador solo o con otra terapia profiláctica. Los pacientes con asma severa requieren una evaluación médica regular, ya que este padecimiento puede provocar la muerte. Estos pacientes presentan síntomas constantes y exacerbaciones frecuentes, así como una capacidad física limitada y valores de fem por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%; de ordinario, estos pacientes no se recuperan en su totalidad después de usar un broncodilatador. Estos pacientes requerirán una terapia con altas dosis de corticoesteroides inhalados u orales. Si se presenta un súbito agravamiento de los síntomas, puede requerirse un aumento en la dosificación de corticoesteroides, los cuales deberán administrarse bajo supervisión médica urgente.

Adultos tratamiento profiláctico en:

- asma leve (valores de fem por encima del 80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad menor de 20%): pacientes que en más de una ocasión requieren medicación sintomática intermitente, con un broncodilatador, para el tratamiento de su asma.
- asma moderada (valores de fem del 60-80% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad de 20-30%): pacientes que con regularidad requieren medicación antiasmática, así como pacientes con asma inestable o empeorando que se encuentran bajo tratamiento con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad, o sólo con un broncodilatador.
- asma severa (valores de fem por debajo del 60% del valor esperado en la línea basal, con una variabilidad mayor de 30%): pacientes con asma severa crónica. Al introducir la terapia con alguna formulación flixotide para inhalación, muchos pacientes que dependen de corticoesteroides sistémicos para controlar sus síntomas adecuadamente, podrían eliminar o reducir significativamente su requerimiento de corticoesteroides orales.

Niños: cualquier niño que requiera medicación para la prevención del asma, con inclusión de aquellos pacientes que no están siendo controlados con alguna medicación profiláctica disponible en la actualidad. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc) flixotide está indicado para el manejo de epoc cuando sea usado en combinación con broncodilatadores de larga duración (p.ej. Beta agonistas de larga duración (labas - por sus siglas en inglés)).

Contraindicaciones

Advertencias y precauciones especiales para su uso

El uso más frecuente de beta2 agonistas inhalados de acción corta, para controlar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

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



El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse una titulación ascendente de la dosis de corticoesteroides. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Hay un aumento de casos reportados de neumonía en los estudios en pacientes con epoc recibiendo flixotide 500 microgramos (ver reacciones adversas). Los médicos deben mantener la vigilancia del posible desarrollo de neumonía en pacientes con epoc, ya que las características clínicas de la neumonía y la exacerbación frecuentemente se superponen.

Los efectos sistémicos pueden presentarse con cualquier corticoesteroide inhalado, particularmente a dosis altas prescritas por periodos prolongados; hay una probabilidad mucho menor de que ocurran estos efectos al administrar corticoesteroides orales (véase sobredosis). Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de cushing, características cushingoides, deterioro suprarrenal, crecimiento retardado en niños y adolescentes, disminución en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central. Por tanto, es importante titular la dosis de corticoesteroides inhalados a la dosis más baja con la cual se mantenga un control eficaz (véase efectos adversos).

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc).

Se recomienda vigilar periódicamente la estatura de los niños que se encuentran bajo tratamiento prolongado con corticoesteroides inhalados.

Debido a un posible deterioro en la respuesta suprarrenal, los pacientes transferidos de una terapia con esteroides orales, a una terapia con alguna formulación flixotide para inhalación, deben recibir un cuidado especial. Además, debe vigilarse periódicamente su función corticosuprarrenal.

Después de introducir la terapia con flixotide para inhalación, se debe suspender la terapia sistémica en forma gradual y exhortar a los pacientes a que porten una tarjeta de alerta que indique la posible necesidad de terapia adicional con esteroides en situaciones de estrés.

Siempre debe considerarse la posibilidad de que se presente insuficiencia suprarrenal en situaciones de emergencia (incluyendo cirugía), y también en situaciones electivas estresantes, especialmente en pacientes tomando dosis altas durante tiempos prolongados. Adicionalmente, debe considerarse un adecuado tratamiento con corticoesteroides de acuerdo al estado clínico (véase sobredosis).

En forma similar, al hacer la transferencia del tratamiento con esteroides sistémicos a la terapia con la formulación para inhalación, se podrían enmascarar algunas alergias, como eczema y rinitis alérgica previamente controladas con el fármaco sistémico.

El tratamiento con flixotide no debe suspenderse de manera abrupta.

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



En muy raras ocasiones han surgido comunicaciones de aumentos en los niveles de glucosa sanguínea (véase efectos adversos). Esto debe tomarse en cuenta cuando se prescriba la formulación a pacientes con un historial de diabetes mellitus.

Al igual que con todos los corticoesteroides inhalados, es necesario tener un cuidado especial en los pacientes que padecen tuberculosis pulmonar activa o latente.

Durante su uso posterior a la comercialización, han surgido comunicaciones de interacciones medicamentosas clínicamente significativas en pacientes que reciben concomitantemente propionato de fluticasona y ritonavir, dando como resultado efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides, con inclusión de síndrome de cushing y deterioro suprarrenal. Por tanto, debe evitarse el uso concomitante de propionato de fluticasona y ritonavir, a menos que el beneficio potencial para el paciente exceda el riesgo de experimentar efectos sistémicos relacionados con la administración de corticoesteroides (véase interacciones).

Como ocurre con otras terapias por inhalación, después de la dosificación puede presentarse broncoespasmo paradójico con aumento inmediato de sibilancias. Esto deberá tratarse inmediatamente con broncodilatadores inhalados de acción rápida. Debe discontinuarse inmediatamente flixotide inhaler, previa evaluación del paciente, e instituir tratamiento alternativo si se considera necesario (véase reacciones adversas).

Se debe analizar la técnica del paciente para utilizar el inhalador con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización del inhalador y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto Versión GDS36/IP12 de 05 de noviembre 2020
- Información para prescribir versión GDS36/IP12 de 05 de noviembre 2020

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Forma farmacéutica: aerosol presurizado de dosis medidas.

Se debe concientizar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con FLIXOTIDE para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación FLIXOTIDE para inhalación sólo debe administrarse por inhalación oral.

Se planea que cada dosis prescrita se administre a través de dos inhalaciones, como mínimo.

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



En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con el Inhalador FLIXOTIDE.

ASMA

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

- Adultos y niños mayores de 16 años de edad
100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de FLIXOTIDE para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

Asma leve: - 100 a 250 microgramos dos veces al día.

Asma moderada: - 250 a 500 microgramos dos veces al día.

Asma severa: - 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

- Niños de 4 años de edad y mayores
50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de FLIXOTIDE para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

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



- Niños de 1 a 4 años de edad

El uso de la formulación FLIXOTIDE para inhalación beneficia a los niños más pequeños controlando los frecuentes y persistentes síntomas asmáticos.

Pruebas clínicas, realizadas en niños de 1 a 4 años de edad, han demostrado que se alcanza un óptimo control de los síntomas asmáticos con 100 microgramos administrados dos veces al día, administrados mediante un espaciador pediátrico con máscara facial (como el BABYHALER™)

El diagnóstico y el tratamiento del asma deben evaluarse periódicamente.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

- Adultos

500 microgramos dos veces al día usado como adyuvante para broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- Grupos de pacientes especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

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 y grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Inserto Versión GDS36/IP12 de 05 de noviembre 2020**
- **Información para prescribir versión GDS36/IP12 de 05 de noviembre 2020**

Nueva dosificación:

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



Dosis y Administración

Forma farmacéutica: aerosol presurizado de dosis medidas.

Se debe concientizar a los pacientes de la naturaleza profiláctica de la terapia con FLIXOTIDE para inhalación, así como del hecho de que deben tomarla periódicamente, aún cuando sean asintomáticos.

La formulación FLIXOTIDE para inhalación sólo debe administrarse por inhalación oral.

Se planea que cada dosis prescrita se administre a través de dos inhalaciones, como mínimo.

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con el Inhalador FLIXOTIDE.

ASMA

El efecto terapéutico se hace presente una vez que transcurren de cuatro a siete días, aunque en los pacientes que no habían recibido previamente esteroides inhalados, se pueden observar algunos beneficios inmediatamente después de transcurrir las primeras 24 horas.

Si el paciente considera que el alivio proporcionado por el tratamiento con broncodilatador de acción corta se vuelve menos eficaz, o que necesita más inhalaciones de lo normal, debe buscar atención médica.

- Adultos y niños mayores de 16 años de edad
100 a 1000 microgramos dos veces al día.

Los pacientes deben recibir una dosis inicial de FLIXOTIDE para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad:

Asma leve: - 100 a 250 microgramos dos veces al día.
Asma moderada: - 250 a 500 microgramos dos veces al día.
Asma severa: - 500 a 1000 microgramos dos veces al día.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

En forma alternativa, la dosis inicial de propionato de fluticasona puede calibrarse a la mitad de la dosis total diaria de dipropionato de beclometasona, o su equivalente, administrada a través de un inhalador de dosis medidas.

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



- Niños de 4 años de edad y mayores
50 a 200 microgramos dos veces al día.

El asma de muchos niños puede controlarse óptimamente empleando un régimen de dosificación de 50 a 100 microgramos administrados dos veces al día. En aquellos pacientes cuyo asma no esté siendo controlada lo suficiente, se puede obtener un beneficio adicional al aumentar la dosis hasta 200 microgramos administrados dos veces al día.

Los niños deben recibir una dosis inicial de FLIXOTIDE para inhalación que sea adecuada según la intensidad de su enfermedad.

Posteriormente, la dosis puede ajustarse hasta que se logre un control, o reducirse a la dosis mínima eficaz, de acuerdo con la respuesta de cada individuo.

- Niños de 1 a 4 años de edad

El uso de la formulación FLIXOTIDE para inhalación beneficia a los niños más pequeños controlando los frecuentes y persistentes síntomas asmáticos.

Pruebas clínicas, realizadas en niños de 1 a 4 años de edad, han demostrado que se alcanza un óptimo control de los síntomas asmáticos con 100 microgramos administrados dos veces al día, administrados mediante un espaciador pediátrico con máscara facial (como el BABYHALER™)

El diagnóstico y el tratamiento del asma deben evaluarse periódicamente.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

- Adultos

500 microgramos dos veces al día usado como adyuvante para broncodilatadores de larga duración (p.ej. LABAs).

La medicación debe ser usada diariamente durante tres a seis meses para un beneficio óptimo. Si el paciente no presenta alguna mejoría después de tres a seis meses de terapia, debe someterse a evaluación médica.

Solamente los dispositivos con 250 microgramos son los adecuados para la administración de esta dosis.

- Grupos de pacientes especiales

No es necesario realizar ajustes en la dosis de los pacientes de edad avanzada o de aquellos con insuficiencia hepática o renal.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la preparación.

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



3.1.9.13 BELLANEW®

Expediente : 20156284
Radicado : 20211074502
Fecha : 19/04/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Estradiol Hemihidrato 1.5 mg y Dienogest 2 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Anticoncepción hormonal

Contraindicaciones:

- Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.
- Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. Ej., cáncer de endometrio).
- Hemorragia genital no diagnosticada.
- Hiperplasia de endometrio no tratada.
- Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. Ej., angina, infarto de miocardio).
- Trastornos trombofílicos conocidos (por ej. Deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina).
- Patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.
- Porfiria.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. Accidente isquémico transitorio, angina de pecho). Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. Ej. Accidente isquémico transitorio, ait).
- antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
- diabetes mellitus con afectación vascular.
- la presencia de uno o varios factores (es) de riesgo serio (s) o múltiple (s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación:
- diabetes mellitus con síntomas vasculares
- hipertensión grave
- dislipoproteinemia intensa
- pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
- presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

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



Insuficiencia renal grave o insuficiencia aguda de la función renal.

Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Embarazo conocido o sospechado.

Ailyn está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir

Precauciones y advertencias: no se debe prescribir a mujeres que tienen un alto riesgo de enfermedades tromboticas (las que fuman y las que tienen más de 35 años de edad). Este producto no se ha estudiado en mujeres con un índice de masa corporal (imc) mayor a 30 kg / m² y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Las mujeres con embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad cardiovascular o coronaria, hipertensión no controlada o diabetes con enfermedad vascular no deben tomar este medicamento.

Este medicamento debe suspenderse al menos cuatro semanas antes y dos semanas después de una cirugía mayor para disminuir el riesgo de eventos tromboticos

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de lapp o mala absorcion de glucosa - galactosa) no deben tomar este medicamento.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario

Nueva dosificación:

Esquema 24-4 de anticoncepción hormonal oral, 24 tabletas activas 4 placebo, ciclo de 28 días.

Esquema 21-7 de anticoncepción hormonal oral, 21 tabletas activas 7 placebo, ciclo de 28 días.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica con la asociación propuesta que soporte los dos esquemas posológicos (Esquema 24-4 y Esquema 21-7).

La Sala aclara al interesado que no ha dado respuesta al llamado a revisión de oficio (Acta No. 10 de 2020 numeral 3.3.1 SEM), por lo que rectifica el concepto del Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.9.5 SEM, en el sentido de negar el cambio de posología puesto

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



que no presentó estudios con la asociación solicitada en ninguno de los esquemas posológicos propuestos.

Adicionalmente, considera inconveniente que un mismo producto anticonceptivo hormonal tenga dos esquemas posológicos diferentes, lo que puede prestarse a confusiones.

3.1.10 Modificación de vía de administración

3.1.10.1 VITAMINA C SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19943196
Radicado : 20211061469
Fecha : 31/03/2021
Interesado : LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA SAS

Composición: Cada ampolla de 5ml contiene Ácido ascórbico USP (vitamina C) 500 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Indicado en la prevención y tratamiento del escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina c, tales como traumas, quemaduras, cirugías, durante el embarazo o en deficiencias de vitamina c asociadas al alcoholismo y al tabaquismo.

Contraindicaciones

Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigotica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastática con arritmias cardiacas.

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

- Modificación de vía de administración

Nueva Vía de administración

Intravenosa / intramuscular

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

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



peticionario debe justificar la adición de la vía de administración solicitada de acuerdo con el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2020 SEM numeral 3.1.10.1.

Adicionalmente, la Sala observa que en las indicaciones presentadas por el interesado en la ficha técnica, se incluyen algunas no aceptadas para el producto de la referencia.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 FIBRINÓGENO HUMANO POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE 1,5 g / 100 ml

Radicado : 20211036394
Fecha : 01/03/2021
Interesado : BIOSPIFAR S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Fibrinógeno Humano polvo para reconstituir a solución inyectable 1.5 g/100mL del Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, manifestando disponibilidad para su distribución en el país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 estipula en su numeral 17.4 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, el emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que

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



dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. A partir del 01 de Mayo de 2018, la notificación y gestión de las alertas de desabastecimiento de medicamentos se trasladó al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima.

Los hallazgos del estudio de disponibilidad realizado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos muestran que aún no se ha estabilizado la oferta del medicamento en el país y se requiere verificar que disponen de medicamento con registro sanitario al menos durante tres meses y no dependen de importación en calidad de medicamento vital no disponible.

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, mantiene el medicamento en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles que se encuentra en monitorización de su abastecimiento.

3.1.12.2 TRIOXIDO DE ARSENICO SOLUCION INYECTABLE 10 MG / 10 ML

Radicado : 20211037951
Fecha : 02/03/2021
Interesado : ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Trióxido de Arsénico Solución inyectable 10mg/10mL del listado de medicamentos vitales no disponibles, manifestando que cuenta con registro sanitario vigente desde el mes de noviembre de 2020, así mismo cuenta con disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que se garantiza la disponibilidad del medicamento TRIOXIDO DE ARSENICO SOLUCION INYECTABLE 10MG / 10ML, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la exclusión del Listado de medicamentos vitales no disponibles.

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



3.1.12.3 INOTERSEN SOLUCION INYECTABLE 200MG / 1ML

Radicado: 20211048973

Fecha: 15/03/2021

Interesado: ASOCIACION COLOMBIANA DE GENETICA HUMANA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, la inclusión temporal del medicamento Inotersen Solución Inyectable 200mg/mL en el Listado de Medicamento Vitales No Disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, ha revisado la información allegada por la Sociedad Colombiana de Genética Humana sobre el medicamento Inotersen Solución inyectable 200mg/mL teniendo en cuenta para el análisis:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

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



4. Los antecedentes del medicamento Inotersen Solución inyectable 200 mg/1mL incluyen:

En el Acta 21 de 2020 SEMNNIMB publicada el 11/12/2020 se aprobó la evaluación farmacológica al demostrar eficacia y seguridad para “(...) el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos en estadio 1 o 2 documentada por genotipificación y biopsia de tejido, que no hayan sido sometidos a trasplante hepático.”.

El principio activo: Inotersen Solución inyectable 200 mg/1mL se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 8.2.7.0.N260.

5. No hay información de no disponibilidad por parte del titular autorizado para comercializar el producto Inotersen Solución inyectable 200 mg/1mL.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no se recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.4 SUERO ANTIOFÍDICO POLIVALENTE ANTIVIPERIDO INYECTABLE

Radicado: 20211056697

Fecha: 24/03/2021

Interesado: Particular

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la inclusión del medicamento Suero Antiofídico polivalente inyectable en el listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND) y adicionalmente solicita la aclaración de las razones de la exclusión de acuerdo a concepto emitido en el Acta 13 de 2013 numeral 3.1.12.1:

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM ha revisado la información allegada por el interesado y la disponible en el Invima teniendo en cuenta:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4 emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que “La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios

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



definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”

3. El Decreto 2498 de 2018 determino la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especifica entre sus consideraciones que “en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”
4. Sobre la disponibilidad actual de Suero Antiofídico polivalente inyectable en el país y de conformidad con el Acta 13 de 2020 numeral 3.1.12:
 - El INS, fabricante del producto, garantiza una capacidad de producción anual de 5 lotes de producto terminado correspondiente a 45.000 viales para cubrir el tratamiento farmacológico de un promedio anual de 5000 accidentes ofídicos en Colombia causados por las serpientes de los generos BOTHROPS y CROTALUS y en reacción cruzada con el género lachesis.
 - La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomendó la exclusión del suero antiofídico del listado de medicamentos vitales no disponibles, toda vez que a la fecha no se presentan alertas de desabastecimiento en el país.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no se recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

- 3.1.12.5 **Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 3 µg / mL**
Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 10 µg /dosis (0,5 mL)
Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 20 µg / Dosis (1 mL)
Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 40 µg / dosis (1 mL)

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



Radicado: 20211074595
Fecha: 19/04/2021
Interesado: SANOFI PASTEUR S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 18.1.1.0.N10: Vacunas
 - Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 3 µg / mL
 - Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 10 µg /dosis (0,5 mL)
 - Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 20 µg / Dosis (1 mL)
 - Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 40 µg / dosis (1 mL)
2. De los titulares / importadores del registro sanitario del medicamento Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable, uno de ellos se encuentra temporalmente no comercializado.
3. Otro titular / importador reporta que, por acuerdos comerciales a nivel global, no se solicitó la renovación del certificado de buenas prácticas de manufactura por parte de por el INVIMA, razón por la cual, a partir de mayo no importará la vacuna al país.
4. Para la inmunización contra la infección causada por subtipos conocidos del Virus de la Hepatitis B, se encuentra la Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles el siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

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



- **Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 3 µg / mL**
- **Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 10 µg /dosis (0,5 mL)**
- **Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 20 µg / Dosis (1 mL)**
- **Vacuna Hepatitis B –Virus Inactivado- Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B (HBsAg) Suspensión Inyectable 40 µg / dosis (1 mL)**

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 DICYNONE® AMPOLLAS 250 MG

Expediente: 208474
Radicado: 20201157978
Fecha: 07/09/2020
Interesado: QUIMICA SUIZA COLOMBIA SAS

Composición: Etamsilato 250 mg/2mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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:

- Inserto para usuario, Versión 28-04-20 VERSION 1

CONCEPTO: Una vez revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que el interesado debe justificar con evidencia clínica las indicaciones y usos propuestos para el producto de la referencia a la luz del estado del arte.

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



3.1.13.2 NEBIDO® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19947559
Radicado : 20201158414
Fecha : 07/09/2020
Interesado : BAYER A.G.

Composición: Cada ml contiene undecanoato de testosterona 250 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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 precauciones o advertencias
- Inserto para usuario e información para prescriptor, versión: CCDS 09

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Undecanoato de testosterona, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada ml contiene undecanoato de testosterona 250 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIONES:

Indicado para la sustitución de testosterona en hipogonadismo masculino primario y secundario

CONTRAINDICACIONES:

Carcinoma dependiente de andrógenos de la próstata o de la glándula mamaria masculina.

Hipercalcemia que acompaña a tumores malignos.

Tumores hepáticos actuales o pasados.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

El uso está contraindicado en la mujer.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Los ancianos tratados con andrógenos pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar hiperplasia prostática. Aunque no hay indicaciones claras de que los andrógenos generen realmente carcinoma prostático, éstos pueden fomentar el crecimiento de cualquier carcinoma prostático existente. Por tanto, se ha de excluir

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



el carcinoma prostático antes de empezar un tratamiento con preparados de testosterona.

Como medida precautoria, se recomiendan exámenes regulares de la próstata en el hombre.

Ocasionalmente los pacientes desarrollan ginecomastia y de vez en cuando persiste en los pacientes tratados por hipogonadismo.

En pacientes que reciban terapia con testosterona debe realizarse un seguimiento prostático y mamario periódico cuidadoso, de acuerdo a los métodos establecidos.

La hemoglobina y el hematocrito deben controlarse periódicamente en los pacientes bajo tratamiento a largo plazo con andrógenos para detectar casos de policitemia.

Cambios en el perfil lipídico pueden requerir el ajuste de la dosis de los fármacos hipolipemiantes o la interrupción del tratamiento con testosterona.

Como regla general se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado por el uso de inyecciones intramusculares en pacientes con trastornos hemorrágicos adquiridos o heredados. Se ha reportado que la testosterona y sus derivados aumentan la actividad de los anticoagulantes orales derivados de cumarina.

La testosterona debe utilizarse con precaución en pacientes con trombofilia, ya que se han realizado estudios posteriores a la comercialización e informes de eventos trombóticos en estos pacientes durante el tratamiento con testosterona.

Casos de tumores hepáticos benignos y malignos se han reportado en usuarios de sustancias hormonales, como los compuestos con andrógenos. Si en los varones que usan el medicamento se presentaran molestias abdominales superiores graves, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, un tumor hepático debe incluirse en las consideraciones diagnósticas diferenciales.

Se ha de tener precaución en los pacientes predispuestos a edema; por ejemplo, en los casos graves de insuficiencia cardíaca, hepática o renal, o aquellos de cardiopatía isquémica pues el tratamiento con andrógenos puede ocasionar aumento de la retención de sodio y líquidos. En el caso de complicaciones graves caracterizadas por edema con o sin insuficiencia cardíaca congestiva, debe detenerse el tratamiento inmediatamente.

La testosterona puede ocasionar un aumento en la presión arterial y debe utilizarse con precaución en hombres que sufran hipertensión.

Debe usarse con precaución en pacientes con epilepsia y migraña, ya que estas enfermedades pueden verse agravadas.

Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos con el medicamento en niños o adolescentes menores de 18 años.

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



En niños, la testosterona, además de causar masculinización, puede acelerar el crecimiento, la maduración ósea y causar cierre epifisario prematuro, reduciendo así la talla final. Es de esperar la aparición de acné vulgar.

Puede potenciarse una apnea del sueño preexistente.

Los andrógenos no son adecuados para estimular el desarrollo muscular en individuos sanos ni para aumentar la capacidad física.

En pacientes tratados con andrógenos que alcanzan concentraciones plasmáticas normales de testosterona tras la terapia de sustitución puede ocurrir un aumento de la sensibilidad a la insulina.

Determinados signos clínicos: irritabilidad, nerviosismo, aumento de peso, erecciones prolongadas o frecuentes pueden indicar una exposición excesiva a los andrógenos. Requiriéndose un ajuste de la dosis.

Los pacientes deben ser evaluados por el médico tratante para la individualización del tratamiento.

Debe usarse con precaución en pacientes con cáncer y riesgo de hipercalcemia (e hipercalcemia asociada) debido a metástasis óseas. En estos pacientes se recomienda el control regular de las concentraciones séricas de calcio.

La testosterona ha sido objeto de abuso, normalmente en dosis más altas de lo recomendado para las indicaciones aprobadas y en combinación con otros esteroides androgénicos anabólicos. El abuso de la testosterona puede resultar en la dependencia y en síntomas de abstinencia tras la reducción significativa de la dosis o la abrupta suspensión de uso. El abuso de la testosterona junto con otros esteroides androgénicos anabólicos puede llevar a reacciones adversas graves que incluyen: eventos cardiovasculares (con resultados mortales en algunos casos), hepáticos y/o psiquiátricos.

Como todas las soluciones oleosas, tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular y muy despacio. La microembolia pulmonar por soluciones oleosas puede causar en casos raros signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, hiperhidrosis, dolor torácico, mareos, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la inyección y son reversibles. El tratamiento es normalmente de apoyo; por ejemplo, administración de oxígeno suplementario.

Se han reportado sospecha de reacciones anafilácticas después de la inyección del medicamento.



Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No aplica.

Lactancia

No aplica.

Fertilidad

La terapia de sustitución de la testosterona puede reducir reversiblemente la espermatogénesis.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Intramuscular

DOSIFICACIÓN:

Udecanoato de testosterona 250mg/ml, se inyecta un vial cada 10 a 14 semanas. Las inyecciones con esta frecuencia permiten mantener concentraciones suficientes de testosterona y no ocasionan acumulación.

Las inyecciones deben administrarse muy despacio. Tiene que inyectarse exclusivamente por vía intramuscular. Se ha de tener especial cuidado para evitar la inyección intravascular.

Inicio del tratamiento

Deben determinarse las concentraciones séricas de testosterona antes de empezar el tratamiento. El primer intervalo de inyección puede reducirse a un mínimo de 6 semanas. Con esta dosis de carga se alcanzarán rápidamente concentraciones en estado de equilibrio.

Individualización del tratamiento

Es aconsejable determinar las concentraciones séricas de testosterona ocasionalmente al final de un intervalo de inyección. Concentraciones séricas inferiores al intervalo normal indicarían la necesidad de un intervalo de inyección más corto. En caso de concentraciones séricas altas, puede considerarse la ampliación del intervalo de inyección. El intervalo de inyección debe permanecer en el intervalo recomendado de 10 a 14 semanas.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No está indicado el uso en niños y adolescentes y no se ha evaluado clínicamente en varones menores de 18 años.

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



Pacientes geriátricos

Los datos limitados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática. El uso de está contraindicado en los varones con tumores hepáticos actuales o pasados.

Pacientes con insuficiencia renal

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

INTERACCIONES:

Barbituratos y otros inductores enzimáticos

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales, lo que puede producir una depuración aumentada de la testosterona.

Efectos de los andrógenos sobre otros fármacos

Oxifenbutazona

Se han reportado concentraciones séricas aumentadas de la oxifenbutazona.

Anticoagulantes orales

Se ha reportado que la testosterona y sus derivados aumentan la actividad de los anticoagulantes orales derivados de cumarina, lo que posiblemente requiere un ajuste de la dosis. Con independencia de este hallazgo y como regla general, siempre se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado por el uso de inyecciones intramusculares en pacientes con trastornos hemorrágicos adquiridos o heredados.

Hipoglucemiantes

Los andrógenos pueden aumentar los efectos hipoglucemiantes de la insulina. Por tanto, puede ser necesario disminuir la dosis de los hipoglucemiantes.

Otras formas de interacción

Interacción con ACTH o corticosteroides e interacción con la globulina fijadora de tiroxina.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos más reportados frecuentemente durante el tratamiento son acné y dolor en el lugar de inyección.

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



En la Tabla 1 siguiente se exponen las reacciones adversas al fármaco (RAF) según las clasificaciones por órganos y sistemas de MedDRA (SOC MedDRA)* reportadas.

Las frecuencias se basan en los datos de ensayos clínicos y se definen como Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las RAF se reportaron en 6 estudios clínicos (N=422) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con el medicamento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla 1: Frecuencia relativa categorizada de hombres con RAF, por SOC MedDRA – basada en datos combinados de 6 ensayos clínicos, N=422 (100.0%) **

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Policitemia	Hematocrito aumentado Número de eritrocitos aumentado Hemoglobina aumentada
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de peso	Aumento del apetito Hemoglobina glucosilada aumentada Hipercolesterolemia Aumento de triglicéridos en sangre Colesterol en sangre aumentado
Trastornos psiquiátricos		Depresión Trastorno emocional Insomnio Intranquilidad Agresión Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Migraña Temblor
Trastornos vasculares	Sofocos	Trastorno cardiovascular Hipertensión Aumento de la presión arterial Mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bronquitis Sinusitis Tos Disnea Ronquidos Disfonia
Trastornos gastrointestinales		Diarrea Náusea
Trastornos hepatobiliares		Prueba anormal de función hepática Aspartato aminotransferasa aumentada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Eritema Exantema Exantema papuloso Prurito Sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia Dolor en las extremidades Espasmo muscular Tensión muscular Mialgia Rigidez musculoesquelética

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



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios		Aumento de creatina fosfocinasa en sangre Flujo de orina disminuido Retención urinaria Trastorno de las vías urinarias Nocturia Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Antígeno específico prostático aumentado Examen prostático anormal Hiperplasia benigna de la próstata	Neoplasia intraepitelial prostática Induración de la próstata Prostatitis Trastorno prostático Aumento de la libido Disminución de la libido Dolor testicular Induración mamaria Mastodinia Ginecomastia Estradiol aumentado Testosterona en sangre libre aumentada Testosterona en sangre aumentada
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Varios tipos de reacciones en el lugar de inyección***	Fatiga Astenia Hiperhidrosis Sudores nocturnos

* Se anota el término MedDRA más apropiado para describir determinada reacción adversa. No se anotan sinónimos ni condiciones relacionadas, aunque también deberían tenerse en cuenta.

** N=302 varones hipogonadales tratados con inyecciones i. m. de 4 mL y N=120 de 3 mL de TU 250 mg/mL.

*** Varios tipos de reacción en el lugar de inyección: dolor en el lugar de inyección, molestias en el lugar de inyección, prurito en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La microembolia pulmonar por soluciones oleosas puede causar en casos raros signos y síntomas como tos, disnea, malestar general, hiperhidrosis, dolor torácico, mareos, parestesia o síncope. Estas reacciones pueden ocurrir durante o inmediatamente después de las inyecciones y son reversibles. Casos sospechados por la compañía o quien reporta de microembolia pulmonar oleosa se han reportado raramente en ensayos clínicos (en $\geq 1/10,000$ inyecciones y $< 1/1,000$ inyecciones) y de la experiencia posterior a la comercialización.

Se han reportado sospechas de reacciones anafilácticas después de la inyección. Además de las reacciones adversas mencionadas antes, en el tratamiento con preparados de testosterona se ha reportado nerviosismo, hostilidad, apnea del sueño, diversas reacciones cutáneas que incluyen seborrea, aumento del crecimiento del pelo, frecuencia aumentada de erecciones y en casos muy raros ictericia.

El tratamiento con dosis altas de preparados con testosterona interrumpe o reduce con frecuencia reversiblemente la espermatogénesis, reduciendo así el tamaño de los testículos; la terapia de reemplazo con testosterona en el hipogonadismo puede causar en casos raros erecciones dolorosas y persistentes (priapismo). La

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



administración a largo plazo o en dosis altas de testosterona aumenta ocasionalmente la incidencia de retención de líquidos y edema.

CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

Norma farmacológica: 9.1.1.0.N10

Adicionalmente, se aprueba Inserto para usuario e información para prescriptor, versión: CCDS 09 y solicitud de modificación de precauciones y advertencias allegada mediante radicado No. 20201158414

3.1.13.3 CIPROFLOXACINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ciprofloxacina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada ml de solución oftálmica contiene 3 mg de Ciprofloxacina

Forma farmacéutica:

Solución oftálmica

Indicaciones:

Infecciones bacterianas del segmento anterior del ojo, causados por germen sensibles a la ciprofloxacina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la ciprofloxacina y otras quinolonas.

Este producto se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas y en lactancia. Por contener ácido bórico se contraindica en menores de tres años.

Advertencias y precauciones:

Ciprofloxacina solución oftálmica es para uso exclusivo tópico ocular, este medicamento no es para inyectarse en el ojo.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales (anafilácticas), algunas tras la primera dosis, en pacientes que han recibido terapia sistémica con quinolonas. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular pérdida de conciencia, hormigueo, edema facial o faríngeo, disnea, urticaria y prurito. Solo algunos pacientes tenían una historia de reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones anafilácticas serias requieren medidas de reanimación, incluyendo oxígeno, líquido intravenoso (IV), antihistamínicos IV, corticoesteroides, amins, manejo de la vía aérea, según este indicado.

Se ha observado una moderada a severa fototoxicidad manifestada por una quemadura solar exagerada, en algunos pacientes que fueron expuestos directamente a la luz solar mientras recibían alguno de los miembros de la familia de

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



las quinolonas, incluyendo el ciprofloxacino por vía oral. Se recomienda evitar la luz solar excesiva.

El ciprofloxacino debe ser suspendido al primer signo de aparición de rash cutáneo, o cualquier otro dato de reacción de hipersensibilidad.

Como con otros antibióticos, el uso prolongado de ciprofloxacino puede resultar en sobrecrecimiento de los microorganismos no susceptibles, incluyendo los hongos. Si ocurre una superinfección, se debe iniciar la terapia apropiada. Cuando el médico lo crea conveniente, el paciente deberá ser revisado con magnificación, como la biomicroscopía con lámpara de hendidura, y cuando sea apropiado tinción corneal con fluoresceína.

La inflamación de los tendones, o ruptura, puede ocurrir con la terapia sistémica del ciprofloxacino, particularmente en adultos mayores, o en aquellos que se encuentren en tratamiento concurrente con corticoesteroides. Por eso, el tratamiento con ciprofloxacina debe suspenderse al primer signo de inflamación del tendón.

La Ciprofloxacina solución oftálmica contiene cloruro de benzalconio, el cual puede causar irritación, y se conoce que decolora los lentes de contacto. Además, los lentes de contacto no se recomiendan usar durante el tratamiento de una infección ocular, por eso, los pacientes deben ser avisados de no colocarse los lentes de contacto durante el tratamiento con Ciprofloxacina solución oftálmica.

En los estudios clínicos de pacientes con úlceras corneales tratados con ciprofloxacino. El 16.6% presentó un precipitado blanco localizado en la porción superficial del defecto corneal. Este precipitado fue desarrollado dentro de las 24 horas a 7 días después de haber iniciado el tratamiento, se asocia al tratamiento con ciprofloxacino, y se espera su completa resolución sin imposibilitar continuar la terapia con ciprofloxacino, o afectar el curso clínico de la ulcera, o la agudeza visual final.

El tratamiento con antibióticos de la familia de las fluoroquinolonas puede causar trastornos significativos en la glucosa sanguínea y algunas alteraciones del estado mental. La disminución de la glucosa sanguínea, también llamado hipoglucemia, pudiera llevar al paciente al estado de coma, lo que puede ocurrir más frecuente en pacientes seniles o en aquellos que tomen medicamentos hipoglucemiantes o insulina. Las alteraciones mentales que pueden causar este tipo de antibióticos son: trastornos en la atención, desorientación, agitación, nerviosismo, trastornos en la memoria, trastornos graves en las habilidades mentales como delirio.

Los pacientes deben ser instruidos de avisar al médico si están tomando medicamentos para la diabetes, y deben acudir con el médico si experimentan síntomas de hipoglucemia mientras consumen Ciprofloxacina solución oftálmica. Los signos y síntomas tempranos de hipoglucemia son: confusión, taquicardia, mareos, palidez, temblor, diaforesis, hambre inusual, cefalea, debilidad, irritabilidad, ansiedad inusual.

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



Suspender el tratamiento si el paciente experimenta manifestaciones de trastornos psiquiátricos (pueden ocurrir después de la primera dosis), o trastornos en la glucosa sanguínea. Si tiene síntomas de hipoglucemia valorar con ellos el tratamiento adecuado. Si se suspende el tratamiento se debe cambiar por otro antibiótico que no sea de la familia de las fluoroquinolonas.

Si se experimenta visión borrosa transitoria con la administración de Ciprofloxacina solución oftálmica, el paciente debe esperar hasta que la visión mejore, antes de manejar o usar maquinaria pesada.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia

El ciprofloxacino es un medicamento categoría B3 para el uso durante el embarazo. Se han desarrollado estudios en ratas y ratones con dosis hasta seis veces mayores a las usadas en humanos por vía oral, y no ha existido evidencia de daño al feto. En conejos, como con otros antibióticos, el ciprofloxacino (30 y 100 mg/kg por vía oral) produce trastornos gastrointestinales que resultan en pérdida de peso materna y aumento en la incidencia de abortos. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y como medida precautoria, se contraindica el uso de ciprofloxacina durante el embarazo, y para su uso el médico debe valorar si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales hacia el feto.

Se desconoce si el medicamento por aplicación tópica se excreta en la leche humana; no obstante, se sabe que la administración de ciprofloxacino por vía oral es excretada en la leche de las ratas en lactancia; y en los humanos se ha reportado su excreción después de una dosis de 500 mg. Se contraindica el uso de ciprofloxacina durante la lactancia, y en caso necesario, el médico debe valorar si los beneficios potenciales justifican los riesgos.

Niños

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 1 año de edad no ha sido establecida. Aunque el ciprofloxacino, y otras quinolonas, pueden causar artropatía en perros Beagle inmaduros después de la administración oral, la administración tópica oftálmica de ciprofloxacino en animales inmaduros no ocasiono ningún tipo de artropatía, y no existe evidencia que la dosis oftálmica genere algún efecto en los cartílagos de las articulaciones.

Por contener ácido bórico como excipiente está contraindicado en niños menores de tres años.

Adultos mayores

No existe información disponible de los efectos del ciprofloxacino relacionados con la edad de los adultos mayores.

Dosificación y Grupo Etario:

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



Úlceras corneales de origen bacteriano: El régimen terapéutico recomendado son dos gotas en el ojo afectado cada 15 minutos por las primeras seis horas, después dos gotas en el ojo afectado cada 30 minutos por el resto del día. En el segundo día, dos gotas en el ojo afectado cada hora. Del tercer al catorceavo día, dos gotas en el ojo afectado cada cuatro horas. El tratamiento puede continuarse más de 14 días, si no ha ocurrido la reepitelización.

Conjuntivitis bacteriana/blefaritis: El régimen terapéutico recomendado es una gota en saco conjuntival cada dos horas mientras el paciente este despierto por dos días, después una gota cada cuatro horas mientras el paciente se encuentre despierto por los siguientes cinco días.

Vía de administración: tópica oftálmica.

Interacciones:

No existen estudios de interacción específica con el ciprofloxacino oftálmico. Sin embargo, la administración sistémica de algunas quinolonas, han mostrado elevación plasmática de la concentraciones de teofilina, interferir con el metabolismo de la cafeína, elevar los efectos de los anticoagulantes orales, warfarina, y sus derivados, y se ha asociado con elevación de creatinina en pacientes que reciben ciclosporina concomitantemente.

Dada la baja concentración sistémica de ciprofloxacino después de la administración oftálmica, es improbable que ocurra una interacción medicamentosa..

Reacciones adversas:

El evento adverso relacionado al medicamento más reportado es la quemazón local o sensación de inconformidad ocular. En las úlceras corneales con la frecuente administración del medicamento, se observaron precipitados corneales en aproximadamente el 17% de los pacientes.

Los eventos adversos mostrados en la siguiente tabla (relacionados posiblemente con el tratamiento), muestran una comparación de su aparición con el placebo:

Información de las reacciones adversas tabuladas comparando incidencia (%)		
Reacciones adversas	Ciprofloxacino oftálmicas 0.3% (n=950)	Placebo (n=202)
Ojos		
Inconformidad	9.7	7.9
Precipitados blancos	3.6	-

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



Sensación de cuerpo extraño	2.0	-
Hiperemia/eritema/enrojecimiento	1.2	1.4
Prurito	1.1	1.9
Sentidos especiales		
Anormalidad del sabor	5.0	-
“-“ incidencia menor al 1%		

Los eventos adversos oftálmicos no comunes (ocurren en menos del 1% y en más del 0.1% de los pacientes) incluyen: costras en el margen palpebral, escamas, resequedad ocular/ojo seco, secreciones, tinción corneal, queratitis/queratopatía, lagrimeo, fotofobia, dolor, disminución de la visión, quemosis, infiltrados corneales, inflamación, visión borrosa, toxicidad corneal, alergia, intolerancia, edema palpebral, sensación de pesantez, reacción conjuntival, parestesias, conjuntivitis, erosión epitelial punteada, y progresión de los infiltrados.

Los eventos adversos sistémicos no comunes incluyen las náuseas y la descarga sinusal.

Los medicamentos que contengan antibióticos pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas pueden ocasionar trastornos en la glucosa sanguínea y alteraciones en el estado mental.

Experiencia post comercialización

Los siguientes eventos adversos están clasificados en: muy común, común, no común, raro, muy raro, desconocido (no se puede estimar con la información disponible), según el órgano afectado. En cada grupo los eventos adversos se presentan en orden decreciente de severidad.

Infecciones e infestaciones

Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): orzuelo, rinitis.

Trastornos del sistema inmune

Raros ($>0.02\%$ y $\leq 0.1\%$): hipersensibilidad.

Trastornos del sistema nervioso Comunes ($>1\%$ y $<10\%$): disgeusia. No común

($>0.1\%$ y $\leq 1\%$): cefalea. Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): mareos.

Trastornos en los ojos

Comunes ($>1\%$ y $<10\%$): Depósitos corneales, inconformidad ocular, hiperemia ocular.

No comunes ($>0.15\%$ y $\leq 1\%$): queratopatía, infiltrados corneales, tinción corneal, fotofobia, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, visión borrosa, dolor ocular, ojo seco, quemosis, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo, secreción ocular, costras en márgenes palpebrales, exfoliación palpebral, edema conjuntival, eritema de párpados.

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



Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): Toxicidad ocular, queratitis punteada, queratitis, conjuntivitis, trastornos corneales, defecto epitelial corneal, diplopía, hipoestesia ocular, astenopia, irritación ocular, inflamación ocular, hiperemia conjuntival.

Trastornos de los oídos y el laberinto

Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): dolor de oídos.

Trastornos respiratorios, torácicos, y del mediastino

Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): hipersecreción de los senos paranasales.

Trastornos gastrointestinales No comunes ($>0.1\%$ y $\leq 1\%$): náuseas.

Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): diarrea, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y tejido celular subcutáneo Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): dermatitis.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Raros ($>0.01\%$ y $\leq 0.1\%$): intolerancia al medicamento.

En los siguientes eventos adversos identificados post comercialización, no se pudo estimar la frecuencia con la información disponible.

Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

Con la aplicación local de fluoroquinolonas ocurre muy raramente: rash, epidermolisis toxica, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y urticaria.

La ruptura de los tendones del hombro, mano, Aquiles, y otros, que requieran la reparación quirúrgica, o resulten en una incapacidad prolongada, se han reportado en pacientes recibiendo fluoroquinolonas por vía sistémica. A la fecha la información clínica obtenida post comercialización no asocia la administración de ciprofloxacino y eventos adversos del tejido conectivo o musculoesquelético.

3.1.13.4 TESTOVIRON DEPOT 250 mg

Expediente : 31279
Radicado : 20201158402
Fecha : 07/09/2020
Interesado : BAYER S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 250 mg de enantato de testosterona.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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 Advertencias y precauciones.
- Modificación de Reacciones adversas
- Información del prescriptor e inserto para usuario, versión: CCDS 09

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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- Dosificación
- Modificación de reacciones adversas

Dosificación:

Para el desarrollo y la estimulación de los órganos efectores andrógeno-dependientes aún subdesarrollados, así como para el tratamiento inicial de los síntomas de deficiencia: 250 mg I.M. cada 2 - 3 semanas.

Para mantener un efecto androgénico adecuado, 250 mg i.m. cada 3 - 4 semanas. Puede ser necesario un intervalo de inyección más corto, dependiendo de los requerimientos hormonales individuales, aunque intervalos más amplios de hasta 6 semanas también son suficientes en muchos casos.

Antes de iniciar el tratamiento deben determinarse los niveles séricos de la testosterona y, ocasionalmente, durante el tratamiento al final de un intervalo de inyección. Concentraciones séricas inferiores al intervalo normal indicarían la necesidad de un intervalo de inyección más corto. En caso de concentraciones séricas altas, puede considerarse la ampliación del intervalo de inyección.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de no está indicado en niños y adolescentes

Pacientes geriátricos

Los datos limitados no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en los pacientes geriátricos

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales en pacientes con insuficiencia hepática.

El uso está contraindicado en los varones con tumores hepáticos actuales o pasados.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Nuevas reacciones adversas:

La tabla siguiente incluye reacciones adversas al fármaco procedentes de reportes espontáneos y de la literatura científica, para los que no puede estimarse la frecuencia con los datos disponibles.

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



Clasificación por órganos y sistemas [†]	Frecuencia desconocida
Neoplasias benignas y malignas	Tumores hepáticos benignos y malignos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Policitemia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y de nutrición	Aumento de peso ²⁸
Trastornos hepatobiliares	Prueba anormal de la función hepática, ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, alopecia, erupción, urticaria, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Varios tipos de reacciones en el lugar de inyección*
Exploraciones complementarias	Antígeno específico prostático aumentado
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Libido aumentado Libido disminuido Ginecomastia

† El término preferente de MedDRA se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y condiciones relacionadas. La representación de los términos ADR se basa en MedDRA, versión 13.1.

* Dolor en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección, induración en el lugar de inyección, hinchazón en el lugar de inyección, inflamación en el lugar de inyección.

Descripción de los eventos adversos seleccionados

Las inyecciones de soluciones oleosas, como Enantato de Testosterona, se han asociado a reacciones sistémicas: tos, disnea, dolor torácico. Puede haber otros signos y síntomas que incluyen reacciones vasovagales como malestar general, hiperhidrosis, mareo, parestesia o síncope. La administración a largo plazo o en dosis altas de testosterona, aumenta la tendencia a la retención de líquidos y al edema. La administración prolongada y a dosis elevadas inhibe la espermatogénesis. Si en casos aislados se produjesen erecciones frecuentes o persistentes, debe reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento para evitar lesiones del pene. Como sucede con otros productos que contienen testosterona, el uso puede causar frecuentemente un aumento en el hematocrito, el recuento de glóbulos rojos o hemoglobina. Hostilidad/agresión y aumento del crecimiento del pelo se han reportado bajo el tratamiento con preparados que contienen testosterona.

Adicionalmente, se requiere ajustar la información del prescriptor e inserto para usuario, versión: CCDS 09 y el ítem de precauciones y advertencias, en el sentido de incluir el siguiente texto: Los andrógenos no deben usarse para desarrollar masa muscular en sujetos sanos o para aumentar la capacidad física.

3.1.13.5 MENTOL – SALICILATO DE METILO

Radicado: 20191117622 – 20201034965

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Mentol – Salicilato de Metilo en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

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



Concentración:

Mentol 8g/100g, salicilato de metilo 30g/100g

Forma farmacéutica:

Crema Tópica

Indicaciones:

Contraindicante, rubefaciente de uso externo.

Coadyuvante en el manejo del dolor muscular producido por espasmos musculares, ejercicios fuertes, lesiones musculares secundarias o movimientos inadecuados

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y Precauciones:

Se han reportado quemaduras en la piel (inflamación, eritema, lesiones ampollosas, dolor), incluyendo quemaduras graves y necrosis de la piel, con productos que contienen mentol, salicilato de metilo y/o capsaicina.

Para uso externo únicamente.

El área de aplicación no se debe cubrir con vendajes apretados, ni debe ser expuesta a calor local (como almohadillas o paños calientes).

No aplicar sobre heridas, piel lastimada o irritada. No permitir el contacto con los ojos o membranas mucosas.

Descontinúe en caso de dolor, inflamación o aparición de ampollas en el área de aplicación.

Mantener fuera del alcance de los niños.

El producto no debe ingerirse. En caso de ingestión accidental, tomar inmediatamente todas las medidas apropiadas.

Embarazo

No hay datos disponibles en mujeres embarazadas.

No es posible concluir sobre su uso seguro durante el embarazo.

Debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del feto.

Lactancia

No hay datos disponibles sobre la presencia en la leche humana, la producción de leche o los efectos en el lactantes.

No se puede concluir sobre su uso seguro durante la lactancia.

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



Debe usarse durante la lactancia solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos los del niño amamantado.

Dosificación y Grupo Etario:

Modo de uso:

Aplicar cantidad suficiente sobre la zona afectada y realizar un masaje suave de 3 a 4 veces al día, según la intensidad del dolor.

Vía de administración: Tópica

Interacciones:

La absorción de salicilato de metilo a través de la piel puede presentarse después de una aplicación tópica excesiva (Ver “Absorción Percutánea”), y es de esperar que las interacciones sean iguales a las de otros salicilatos.

Absorción percutánea:

Al igual que con otros salicilatos, el salicilato de metilo puede ser absorbido a través de la piel intacta¹. La absorción percutánea se intensifica por factores como el ejercicio, el calor, la oclusión o la pérdida de la integridad de la piel. La cantidad absorbida también puede aumentar por la aplicación sobre áreas extensas de la piel. Los resultados de un estudio en sujetos sanos, mostraron que una cantidad considerable de ácido salicílico se puede absorber a través de la piel, después de la aplicación tópica de productos que contienen salicilato de metilo². Tanto la tasa, como la extensión de la absorción, aumentaron después de aplicación repetida; la biodisponibilidad de la preparación en pomada que se usó en el estudio, aumentó de 15% después de la segunda dosis, a 22% después de la tercera a octava dosis. Los autores recomiendan que las preparaciones analgésicas tópicas que contienen salicilato de metilo u otros salicilatos, se usen con precaución en pacientes con alto riesgo de presentar los efectos adversos de los salicilatos.

Resultados de otro estudio³, muestran elevados cocientes de tejido a plasma después de la aplicación tópica de una formulación de salicilato de metilo, que sugieren que la penetración directa, y no la recirculación en la sangre, es la responsable de las concentraciones de salicilato encontradas. Los resultados también mostraron que el salicilato de metilo es extensamente metabolizado a ácido salicílico en los tejidos dérmico y subcutáneo, después de la aplicación tópica.

Anticoagulantes:

Se ha informado la potenciación de la anticoagulación con warfarina, después de la aplicación tópica de preparaciones de salicilato de metilo.

Reacciones adversas:

Durante el periodo de utilización de la asociación de los principios activos de este medicamento se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud: En general leves y transitorias: Trastorno

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



de la piel y tejido subcutáneo: Irritación, eritema sensibilización alérgica cutánea o reacciones alérgicas cutáneas en la zona de aplicación, que remiten al interrumpir el tratamiento.

Condición de Venta:
Sin formula facultativa.

Norma farmacológica: 13.1.9.0.N10

Adicionalmente, el interesado debe ajustar la IPP a esta unificación, por cuanto no incluyó el ítem de reacciones adversas ni uso durante el embarazo y lactancia.

3.1.13.6 BETAMETASONA DIPROPIONATO 0.064 g + CLOTRIMAZOL 1g

Radicado: 20201091006

Fecha: 21/05/2020

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Betametasona dipropionato + Clotrimazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:
Betametasona dipropionato 0.064 g + Clotrimazol 1g crema por cada 100g

Forma farmacéutica:
Crema

Indicaciones:
Infecciones micóticas superficiales de la piel eczematizadas.

Contraindicaciones:
Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a clotrimazol, betametasona dipropionato, otros corticosteroides o imidazoles o a alguno de los componentes en estas preparaciones.

Advertencias y Precauciones:

Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema no debe utilizarse con la técnica del vendaje oclusivo. No se deben utilizar apósitos oclusivos, ya que esto puede generar un aumento de la absorción de corticosteroides tópicos o clotrimazol.

Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema no es para uso oftálmico ni en mucosas.

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



Si ocurre irritación o sensibilidad con el uso de Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema, el tratamiento debe ser descontinuado e instituirse terapia apropiada.

Los corticosteroides tópicos deben ser utilizados con precaución en psoriasis por recaídas de rebote después del desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustulosa generalizada y toxicidad local y sistémica debido a alteraciones de la función de barrera de la piel.

La absorción sistémica de corticosteroides tópicos puede producir la supresión del eje HPA reversible con el potencial de insuficiencia de glucocorticosteroides después de la retirada del tratamiento. Algunos de los efectos secundarios que se informan después del uso sistémico de corticosteroides, incluyendo manifestaciones del síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria también se pueden producir en algunos pacientes por la absorción sistémica de corticosteroides tópicos durante el tratamiento.

Los pacientes que reciben una dosis grande de un potente esteroide tópico aplicado a una gran área superficial deben ser evaluados periódicamente para evidenciar la supresión del eje HPA. Si se observa la supresión del eje HPA, se debe intentar retirar el fármaco, reducir la frecuencia de aplicación o sustituir un corticosteroide menos potente. La recuperación de la función del eje HPA generalmente es rápida y completa al suspender el fármaco. Con poca frecuencia, pueden ocurrir signos y síntomas de la abstinencia de esteroides, que requieren corticosteroides sistémicos suplementarios.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

El uso prolongado de preparaciones de corticosteroides puede producir estrías o atrofia de la piel o tejido subcutáneo. Si esto ocurre, se debe suspender el tratamiento.

Pruebas de laboratorio: Si no hay respuesta a Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema, se deben repetir los estudios microbiológicos apropiados para confirmar el diagnóstico y descartar otros patógenos antes de iniciar otra alternativa de terapia antimicótica.

Poblaciones especiales

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



Embarazo.

Categoría C: No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se puede utilizar durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial al feto. No se han realizado estudios teratogénicos en animales o seres humanos con la combinación de clotrimazol y dipropionato de betametasona.

Lactancia materna: No se sabe si la administración tópica de corticosteroides puede tener suficiente absorción sistémica para producir cantidades detectables en la leche humana. Se debe tener precaución cuando se aplique la crema a una mujer que está lactando.

Uso pediátrico: Debido a una mayor proporción de área superficial de la piel a la masa corporal, los pacientes pediátricos presentan un mayor riesgo respecto de los adultos de presentar supresión del eje HPA cuando se tratan con corticosteroides tópicos.

Se debe evitar la terapia continua a largo plazo. Si se usa en niños, la duración total del tratamiento debe limitarse a 5 días.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema en niños menores de 12 años. Utilizar con precaución en este grupo.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad. La notificación de eventos adversos post-mercado en pacientes de 65 años o más incluye informes de atrofia de la piel y reportes poco frecuentes de ulceración cutánea. Debe tenerse precaución con el uso de estos productos tópicos que contienen corticosteroides debido al adelgazamiento de la piel que pueden producir.

Efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema no influye sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Tratamiento de tiña corporis o tiña cruris:

- Aplique una fina capa de crema en las zonas afectadas de la piel dos veces al día durante una semana.
- No utilice más de 45 gramos por semana. No utilizar con apósitos oclusivos
- Si un paciente no muestra mejoría clínica después de 1 semana de tratamiento, el diagnóstico debe ser revisado. - No utilice más de 2 semanas.

Tratamiento de la tiña pedis:

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



- Masajear suavemente una cantidad suficiente de crema en las áreas afectadas de la piel dos veces al día durante dos semanas.
- No utilice más de 45 gramos por semana.
- No utilizar con apósitos oclusivos
- Si un paciente no muestra mejoría clínica después de 2 semanas de tratamiento, el diagnóstico debe ser revisado.
- No utilice más de 4 semanas

La crema es para uso tópico solamente. No es para uso oral, oftálmico o intravaginal.

Los profesionales de la salud deben ser informados si el área de aplicación muestra signos de irritación aumentada (enrojecimiento, picazón, ardor, ampollas, hinchazón, supuración) indicativa de posible sensibilización.

En presencia de una infección bacteriana, el uso de un agente antibacteriano apropiado debe administrarse concomitantemente. Si no se produce una respuesta favorable con prontitud, se debe interrumpir el tratamiento de Betametasona Dipropionato + Clotrimazol crema hasta que la infección haya sido controlada adecuadamente.

Vía de Administración:
Tópica

Interacciones:
No hay interacciones conocidas.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas infrecuentemente con el uso combinado de clotrimazol y betametasona dipropionato: parestesia, urticaria macropapular, edema e infección secundaria. Reacciones adversas reportadas con el uso de clotrimazol incluyen: eritema, escozor, formación de ampollas, descamación, edema, prurito, urticaria e irritación de piel. Entre los efectos adversos locales reportados con los corticoides tópicos se incluyen: ardor, picazón, irritación, resequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia de piel, estrías, miliaria, fragilidad capilar (equimosis), sensibilización y trastornos de la piel, dentro de los que se encuentran atrofia de piel, estrías y sequedad. También se han notificado reacciones adversas sistémicas, como la visión borrosa, con el uso de corticosteroides tópicos.

Condición de Venta:
Con formula facultativa.

Norma farmacológica: 13.1.3.0.N40

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 RIOCIGUAT

Radicado: 20211032505 / 20211034094

Interesado: Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora incluir el principio activo Riociguat en el listado para los cuales es exigible la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016 y declarar a ADEMPAS®, en todas sus concentraciones como el medicamento comparador de referencia.

Ahora bien, si la honorable Comisión Revisora conceptúa que no es procedente esta solicitud, cordialmente se solicita que el INVIMA detalladamente ilustre:

1. El racional por el cual esta solicitud No es procedente
2. Las consideraciones que se tuvieron en la evaluación de impacto en salud para los pacientes en el caso de que no estén todas las dosis requeridas disponibles y que no se demuestre con datos inherentes a cada formulación de los productos disponibles en el mercado, el idóneo comportamiento farmacocinético y la Biodisponibilidad del producto y el resultado de dicha evaluación.
3. Cuáles son los mecanismos a través de los cuales el INVIMA, dentro de su misión y competencia, garantizará a los pacientes el desempeño farmacocinético necesario y la biodisponibilidad adecuada de producto para garantizar su eficacia y seguridad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para recomendar la inclusión del principio activo Riociguat en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, por cuanto, no está en la clasificación de riesgo sanitario alto, ni es de estrecho margen terapéutico.

3.3.2 MACITENTAN

Radicado: 20211033909

Interesado: Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas

Solicitud: El interesado solicita a Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Macitentan en el listado de los medicamentos que requieren la presentación de estudios de Bioequivalencia de la Resolución 1124 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra mérito para recomendar la inclusión del principio activo Macitentan en el listado del anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, por cuanto, no está en la clasificación de

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



riesgo sanitario alto, ni es de estrecho margen terapéutico. No obstante, se le recuerda al interesado que el manejo de cada medicamento debe ser individualizado de acuerdo con la respuesta clínica de cada paciente.

3.3.3 XBIRA – ABIRATERONA 250 MG ERLOCIP 100

Expediente: 20149212 / 20146016

Radicado: 20211053460

Interesado: CIPLA LIMITED

Composición:

-Cada tableta contiene 250 mg de Abiraterona

-Cada tableta contiene 100 mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con relación a discutir los motivos de negación de las solicitudes de los productos XBIRA – ABIRATERONA 250 MG y ERLOCIP 100 en cuanto a la solicitud de aprobación de Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para los productos en referencia. Radicado inicial 20181160450 y 20181110872 respectivamente.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de junio de 2021 al interesado CIPLA LIMITED, con el fin de escuchar los argumentos en razón a la negación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para los productos XBIRA – ABIRATERONA 250 MG y ERLOCIP 100.

3.3.4 DIENOGEST 2 MG + ESTRADIOL HEMIHDRATO 1.5 MG TABLETAS

Radicado : 20211046249

Fecha : 11/03/2021

Interesado : EXELTIS SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informar los títulos de los estudios que soportan el cambio de dosificación aprobado para el producto Bellanew, acorde a concepto SEM ACTA No. 22 de 2020, ítem 3.1.9.5;. Lo anterior en relación a la información descrita en derecho de petición del radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar al peticionario que no se ha recibido respuesta al llamado a revisión de oficio requerido para todos los productos con los principios activos Estradiol Hemihidrato 1.5 mg + Dienogest 2 mg en la indicación de Anticonceptivo, por lo que se modifica el concepto emitido en el

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



Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.5 en los términos del numeral 3.1.9.13 de la presente acta.

3.3.5 INGREDIENTES ACTIVOS EN SOLUCIONES OFTÁLMICAS

Radicado: 20211069726

Fecha: 13/04/2021

Interesado: Laboratorios Alcon de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora confirmación respecto al concepto de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos relacionada con la clasificación de los siguientes compuestos y combinaciones como ingredientes activos en soluciones oftálmicas:

Propilenglicol
Polietilenglicol + Propilenglicol
Polietilenglicol + Propilenglicol +Hialuronato de Sodio
Hidroxipropilmetilcelulosa

Lo anterior, considerando que estos compuestos y sus combinaciones en otras entidades de referencia, como la Agencia Europea de Medicamentos, no son considerados ingredientes activos y por tanto los productos que los contienen no son registrados como medicamentos. En este sentido, estos productos son registrados como Dispositivos Médicos.

Puntualmente confirmar en cuanto a:

- ¿Los productos que contienen estos compuestos y combinaciones, al estar incluidos en normas farmacológicas, deben ser registrados como medicamentos? O
- ¿Podrían ser registrados como dispositivos médicos, usando como base el Free Sale Certificate emitido por la Agencia Europea de Medicamentos, en donde son registrados como dispositivos?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite indicar que los productos utilizados como humectantes y lubricantes oftálmicos que contienen sustancias, tales como Propilenglicol, Polietilenglicol, Hialuronato de Sodio y Hidroxipropilmetilcelulosa ejercen la acción principal por un mecanismo físico de lubricación de la superficie externa ocular y no por medio farmacológico, inmunológico o metabólico, no se consideran medicamentos, pudiendo ser considerados como dispositivos médicos, para lo cual se requiere el concepto de la Sala correspondiente.

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



3.3.6 VIGABATRINA

Radicado : 20211093821

Fecha : 13/05/2021

Interesado : SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA

Solicitud: En interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informar si la forma farmacéutica “gránulos para solución oral” se puede incluir bajo la norma farmacológica 19.9.0.0.N10 – anticonvulsivantes; forma farmacéutica polvo para solución oral, código ATC N03AG04, principio activo Vigabatrina 500mg.

CONCEPTO: En respuesta a la solicitud presentada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le informa al interesado que el principio activo Vigabatrina 500mg en la forma farmacéutica gránulos para solución oral puede incluirse en la norma farmacológica 19.9.0.0.N10.

Siendo las 16:00 del día 28 de junio de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

LISETH WILCHES BUITRAGO
GASECR

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

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