



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 10 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 26, 27 y 28 DE ABRIL DE 2021
SESIÓN EXTRAORDINARIA 12 DE MAYO 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
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
- 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
- 3.1.13 Unificaciones

- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
- 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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

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



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 08 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 NAPHACEL OFTENNO

Expediente: 20196943

Radicado: 20211020856

Fecha: 09/02/2021

Interesado: LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

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

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones

Naphacel Ofteno® está indicado para la mejoría de la hiperemia, el ardor, la resequedad y la sensación de cuerpo extraño debidas a irritación ocular por rayos solares, polvos, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles, exposición a la luz intensa y a cualquier otra condición que provoque irritación ocular leve. Además, puede utilizarse como tratamiento complementario en los padecimientos oculares infecciosos o inflamatorios.

Ventajas: Naphacel Ofteno® reúne en un solo producto la acción vasoconstrictora muy bien tolerada de la nafazolina que produce alivio y bienestar inmediatos al ojo irritado con muy baja incidencia de efectos sistémicos y el suave efecto lubricante de la hipromelosa (conocida anteriormente como metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); juntos hacen un producto muy útil para tratar la hiperemia, la sensación de cuerpo extraño y las molestias de otras etiologías, como la irritación crónica y la postoperatoria; su baja incidencia de efectos sistémicos lo hacen un producto seguro y eficaz.

Contraindicaciones

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

Precauciones o advertencias

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



Naphacel Ofteno® deberá usarse con precaución en pacientes que presenten hipertensión arterial, anormalidades cardiovasculares, hiperglucemia (diabetes mellitus), hipertiroidismo, infecciones oculares y heridas oculares. Para las personas que utilizan lentes de contacto se recomienda quitárselos antes de la aplicación y después de 10 a 15 minutos colocarlos nuevamente.

La formulación de Naphacel Ofteno® contiene cloruro de benzalconio. Este componente puede producir irritación ocular y puede decolorar los lentes de contacto blandos. Para evitar contaminación, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con cualquier superficie.

Población pediátrica

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

Población geriátrica

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinaria

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

Reacciones Adversas

La nafazolina puede causar ardor transitorio después de su aplicación y midriasis en sujetos hipersensibles. La midriasis puede precipitar un ataque agudo de glaucoma de ángulo cerrado o estrecho. Además, su uso prolongado puede producir efecto de rebote en la hiperemia. La dosis excesiva y el uso prolongado pueden aumentar la irritación conjuntival y producir efectos adversos sistémicos. En pacientes ancianos puede causar liberación de gránulos pigmentarios, presumiblemente del iris. Puede ocasionar náuseas, dolor de cabeza y vértigo.

Interacciones

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

Vía de administración: Tópica Oftálmica.

Dosificación y grupo etario

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



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

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración,
- Inserto allegado mediante radicado 20211020856

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado presentar evidencia clínica sobre la utilidad de la asociación hipromelosa 5.0mg (0,5%) + clorhidrato de nafazolina 1.0mg (0,1%), toda vez que en la documentación allegada se refiere a los efectos de nafazolina comparada con otros vasoconstrictores y un estudio con la asociación solicitada en voluntarios sanos, lo que no permite hacer un balance beneficio-riesgo adecuado de la asociación en las indicaciones: *“Naphacel Ofteno® está indicado para la mejoría de la hiperemia, el ardor, la resequedad y la sensación de cuerpo extraño debidas a irritación ocular por rayos solares, polvos, aire, aguas cloradas, agentes químicos débiles, exposición a la luz intensa y a cualquier otra condición que provoque irritación ocular leve. Además, puede utilizarse como tratamiento complementario en los padecimientos oculares infecciosos o inflamatorios.*

Ventajas: *Naphacel Ofteno® reúne en un solo producto la acción vasoconstrictora muy bien tolerada de la nafazolina que produce alivio y bienestar inmediatos al ojo irritado con muy baja incidencia de efectos sistémicos y el suave efecto lubricante de la hipromelosa (conocida anteriormente como metilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa); juntos hacen un producto muy útil para tratar la hiperemia, la sensación de cuerpo extraño y las molestias de otras etiologías, como la irritación crónica y la postoperatoria; su baja incidencia de efectos sistémicos lo hacen un producto seguro y eficaz.”*

Se recuerda al interesado que la indicación debe representar de manera sintética los criterios de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que soportan la solicitud. Así mismo, la sala considera inapropiado utilizar expresiones de carácter promocional en las indicaciones.

3.1.5. Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 ESTRADIOL 1MG + PROGESTERONA 100 MG

Expediente: 20176724

Radicado: 20201025309 / 20211009631

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



Fecha: 22/01/2021
Interesado: Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 1 mg de Estradiol + 100 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en mujeres con útero en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.

Contraindicaciones:

- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Conocimiento, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- Trombosis Venosa Profunda (TVP) activa, Embolia Pulmonar (EP) o antecedentes de estas afecciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular, IM) o antecedentes de estas condiciones.
- Reacción anafiláctica conocida, angioedema o hipersensibilidad a Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg o cualquiera de sus ingredientes
- Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
- Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o antitrombina, u otros trastornos trombolíticos conocidos.

Precauciones y advertencias:

Desórdenes cardiovasculares

Se ha informado un mayor riesgo de EP, TVP, accidente cerebrovascular e Infarto de miocardio (IM) con la terapia de estrógeno más progestina. Se ha informado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TVP con la terapia con estrógenos solos.

Si esto ocurre o se sospecha, la terapia debe suspenderse inmediatamente.

Factores de riesgo de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad) y / o tromboembolismo venoso (TEV) por ejemplo, los antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico deben ser investigados adecuadamente.

Accidente cerebro vascular

En el Subestudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, estrógeno más progestina (The Women's Health Initiative estrogen plus progestin substudy), se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente Estrógenos conjugados (CE) 0.625 mg más Progestinas (MPA) 2.5 mg, en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad que recibieron placebo (33 versus 25 por cada 10,000 años mujeres). El aumento del riesgo se demostró después del primer año y

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



persistió. En caso de sospecha de un accidente cerebrovascular, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente CE 0.625 mg solo en comparación con las mujeres del mismo grupo de edad que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres años). El aumento del riesgo se demostró en el año 1 y persistió. En caso de sospecha de un derrame cerebral, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años sugieren un riesgo no aumentado de accidente cerebrovascular para aquellas mujeres que recibieron CE 0.625 mg solo versus aquellas que recibieron placebo (18 versus 21 por cada 10,000 mujeres años).

Enfermedad coronaria

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, hubo un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (EC) (definido como IM no fatal, IM silencioso o muerte por EC) reportado en mujeres que recibieron CE diarios 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (41 versus 34 por cada 10,000 mujeres años). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el año 1, y se informó una tendencia a disminuir el riesgo relativo en los años 2 a 5.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, no se informaron efectos generales sobre los eventos de EC en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con placebo.

Mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2,763), con promedio de edad de 66.7 años, en un ensayo clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study [HERS]), en tratamiento con CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg no demostró ningún beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con CE más MPA no redujo la tasa general de eventos de EC en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Hubo más eventos de EC en el grupo tratado con CE más MPA que en el grupo placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientas veintiuna (2,321) mujeres del ensayo original HERS acordaron participar en una extensión abierta de la etiqueta original HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años en general. Las tasas de eventos de EC fueron comparables entre las mujeres en el grupo CE más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

Tromboembolismo venoso

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, se informó una tasa estadísticamente significativa 2 veces mayor de TEV (TVP y EP) en mujeres que recibieron CE diario 0,625 mg más MPA 2,5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (35 versus 7 por cada 10,000 mujeres años). También se demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo tanto de TVP (26 frente a 13 por 10,000 años de mujeres) como de EP (18 frente a 8 por 10,000 años de mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante el primer año y

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



persistió. En caso de que ocurra o se sospeche TEV, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, el riesgo de TEV aumentó para las mujeres que recibieron CE diariamente 0.625 mg solo en comparación con el placebo (30 versus 22 por cada 10,000 mujeres años), aunque solo el mayor riesgo de TVP alcanzó significación estadística (23 versus 15 por cada 10,000 años mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años. En caso de que ocurra o se sospeche un TEV, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Si es posible, los estrógenos deben suspenderse al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasma maligno

Cáncer de mama

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en usuarias de estrógeno más progestina es el subestudio WHI de CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg. Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógeno más progestina informó un mayor riesgo de cáncer invasivo en las mujeres que tomaron CE a diario más MPA. En este subestudio, el 26% de las mujeres informaron el uso previo de estrógenos solos o estrógenos más progestina. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos por cada 10,000 mujeres años, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.86, y el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos por cada 10,000 mujeres-año, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que no informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.09, y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos por 10,000 años de mujeres para CE más MPA en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos y se diagnosticaron en una etapa más avanzada en el grupo CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con el grupo placebo. La enfermedad metastásica fue rara, sin diferencias aparentes entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como el subtipo histológico, el grado y el estado del receptor hormonal no diferían entre los grupos.

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en Los usuarios de estrógenos solos son el subestudio WHI del CE diario (0.625 mg) solo. En el subestudio WHI estrogénico, después de un seguimiento promedio de 7.1 años, la CE diaria sola no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo [riesgo relativo (RR) 0,80].

De acuerdo con el ensayo clínico WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo del cáncer de mama para la terapia con estrógenos más progestina, y un menor

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



riesgo de terapia con estrógenos, después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración del uso, y pareció volver a la línea de base durante aproximadamente 5 años después de suspender el tratamiento (solo los estudios observacionales han datos sustanciales sobre el riesgo después de detenerse). Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de mama el cáncer fue mayor y se hizo evidente antes, con la terapia de estrógeno más progestina como en comparación con la terapia con estrógenos solos. Sin embargo, estos estudios generalmente no han encontrado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones de estrógeno más progestina, dosis o vías de administración.

Se ha informado que el uso de terapia de estrógeno solo y estrógeno más progestina produce un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.

En un ensayo de un año, entre 1684 mujeres que recibieron una combinación de estradiol más progesterona (1 mg de estradiol más 100 mg de progesterona o 0.5 mg de estradiol más 100 mg progesterona o 0.5 mg de estradiol más 50 mg de progesterona o 0.25 mg de estradiol más 50 mg progesterona) o placebo (n = 151), se diagnosticaron seis nuevos casos de cáncer de mama, dos de los cuales ocurrió entre el grupo de 415 mujeres tratadas con cápsulas de estradiol 1mg y progesterona 100 mg. No se diagnosticaron nuevos casos de cáncer de mama en el grupo de 151 mujeres tratadas con placebo.

Todas las mujeres deben recibir exámenes anuales de las mamas por parte de un médico y realizar autoexámenes mensuales de las mamas. Además, se deben programar exámenes de mamografía según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados previos de la mamografía.

Cáncer endometrial

Se ha informado que se produce hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) a una tasa de aproximadamente 1 por ciento o menos con estradiol 1mg + progesterona 100 mg.

Se ha informado un mayor riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia con estrógenos sin oposición en una mujer con útero. El riesgo de cáncer de endometrio reportado entre los usuarios de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en los no usuarios, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de 1 año. El mayor riesgo parece asociado con el uso prolongado, con un mayor riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de suspender la terapia con estrógenos.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que usan estrógenos solos o estrógenos más terapia con progestágenos es importante. Deben tomarse medidas de diagnóstico adecuadas, incluido el muestreo endometrial dirigido o aleatorio cuando esté indicado, para descartar malignidad en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

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



No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos de dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que agregar un progestágeno a la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Cáncer de ovarios

El subestudio WHI estrógeno más progestina informó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para CE más MPA versus placebo fue 1.58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.77 a 3.24). El riesgo absoluto de CE más MPA versus placebo fue de 4 versus 3 casos por 10,000 mujeres-años.

Un metaanálisis de 17 estudios epidemiológicos prospectivos y 35 retrospectivos encontró que las mujeres que usaban terapia hormonal para los síntomas de la menopausia tenían un mayor riesgo de cáncer de ovario. El análisis primario, utilizando comparaciones de casos y controles, incluyó 12,110 casos de cáncer de los 17 estudios prospectivos. Los riesgos relativos asociados con el uso actual de la terapia hormonal fueron 1.41 (IC 95%, 1.32 a 1.50); no hubo diferencias en las estimaciones de riesgo por la duración de la exposición (menos de 5 años [mediana de 3 años] versus más de 5 años [mediana de 10 años] de uso antes del diagnóstico de cáncer). El riesgo relativo asociado con el uso combinado actual y reciente (uso discontinuado dentro de los 5 años previos al diagnóstico de cáncer) fue de 1.37 (IC 95%, 1.27 a 1.48), y el riesgo elevado fue significativo tanto para el estrógeno solo como para el estrógeno más los productos de progestina. Sin embargo, se desconoce la duración exacta del uso de la terapia hormonal asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Demencia probable

En el estudio auxiliar WHIMS estrógeno más progestina de WHI, una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad fue aleatorizada actualmente CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg o placebo. Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en la CE más el grupo MPA y 21 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 2.05 (IC 95%, 1.21 a 3.48). El riesgo absoluto de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-años.

En el estudio auxiliar WHIMS de estrógeno solo de WHI, una población de 2.947 histerectomizadas las mujeres de 65 a 79 años de edad se asignaron al azar a CE diario (0.625 mg) solo o placebo. Después de un seguimiento promedio de 5.2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos solos y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticados con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE solo versus placebo fue 1.49 (IC 95%, 0.83 a 2.66). El riesgo absoluto de probable demencia para CE solo versus placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-años.

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



Cuando los datos de las dos poblaciones en los estudios de WHIMS estrógeno solo y estrógeno más progestina se combinaron según lo planeado en el protocolo WHIMS, el riesgo relativo general informado de demencia probable fue 1.76 (IC 95%, 1.19 a 2.60). Dado que ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Enfermedad de la vesícula

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en mujeres con cáncer de seno y metástasis óseas. Si hipercalcemia ocurre, se debe suspender el uso del medicamento y tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio en suero.

Anormalidades Visuales

Se ha informado de trombosis vascular retiniana en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación en espera de examen si hay una pérdida de visión parcial o completa repentina, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben suspenderse permanentemente.

Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido Histerectomía

Los estudios sobre la adición de una progestina durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han reportado una incidencia reducida de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento con estrógenos solo. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Presión sanguínea elevada

En un pequeño número de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales de la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un gran, aleatorizado, ensayo clínico controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial.

Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertriglicéridos ya existentes, la terapia con estrógenos puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Considere la interrupción del tratamiento si se produce pancreatitis.

Insuficiencia hepática y / o antecedentes de ictericia colestática

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



Los estrógenos pueden metabolizarse mal en mujeres con insuficiencia hepática. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe suspender la medicación.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos aumenta los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG). Las mujeres con función tiroidea normal pueden compensar el aumento de TBG produciendo más hormona tiroidea, manteniendo así concentraciones de T4 y T3 libres séricas en el rango normal. Las mujeres dependientes de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea que también reciben estrógenos pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de la tiroidea. Estas mujeres deben controlar su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable.

Retención de líquidos

Los estrógenos y las progestinas pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Las mujeres con afecciones que pueden verse influenciadas por este factor, como una disfunción cardíaca o renal, justifican una observación cuidadosa cuando se prescriben estrógenos más progestinas.

Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe usarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo como puede ocurrir hipocalcemia inducida por estrógenos.

Exacerbación de la endometriosis

Se han notificado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de la histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de la histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Angioedema hereditario

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en mujeres con angioedema hereditario.

Exacerbación de otras condiciones

La terapia con estrógenos puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe usarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

Pruebas de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) y estradiol sean perjudiciales en el manejo de síntomas vasomotores moderados a severos.

Interacciones de prueba de laboratorio de drogas

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



Tiempo de protrombina acelerado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento de plaquetas; factores aumentados II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y beta tromboglobulina; niveles disminuidos de antifactor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; aumento de antígeno plasminógeno y actividad.

Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG) que conducen a un aumento de la hormona tiroidea total circulante medida por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La absorción de resina T3 disminuye, lo que refleja la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se alteran. Mujeres en terapia de reemplazo puede requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que conduce a un aumento de la circulación total de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Concentraciones de hormonas libres, como la testosterona y estradiol, pueden estar disminuidas. Se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno / renina sustrato, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

Aumento de la subfracción plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol HDL2 concentraciones, concentraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.
Intolerancia a la glucosa.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

La seguridad de las cápsulas de estradiol y progesterona se evaluó en un ensayo de fase 3 de 1 año que incluyó a 1.835 mujeres posmenopáusicas (1684 fueron tratadas con cápsulas de estradiol y progesterona una vez al día y 151 mujeres recibieron placebo). La mayoría de las mujeres (~ 70%) en los grupos de tratamiento activo fueron tratadas durante ≥ 326 días.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con una incidencia de $\geq 3\%$ en las cápsulas de estradiol 1 mg y progesterona 100 mg, grupo y numéricamente mayores que las informadas en el grupo placebo se enumeran en la Tabla 1.

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



Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con una frecuencia $\geq 3\%$ y numéricamente más frecuentes en mujeres que reciben 1 mg de estradiol y cápsulas de 100 mg de progesterona.

Término preferido	Estradiol 1 mg / Progesterona 100 mg (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilidad en mamas	43 (10.4)	1 (0.7)
Cefalea	14 (3.4)	1 (0.7)
Hemorragia vaginal	14 (3.4)	0
Descarga vaginal	14 (3.4)	1 (0.7)
Dolor pélvico	13 (3.1)	0

Interacciones:

Interacciones¹

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg.

Interacciones metabólicas

Efectos de otras drogas sobre los estrógenos y las progestinas

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos y las progestinas se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos de estrógeno y progestina. Los inductores de CYP3A4, como las preparaciones de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestinas, lo que posiblemente resulte en una disminución de los efectos terapéuticos y / o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambas, y pueden provocar efectos secundarios.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El uso de estrógeno, solo o en combinación con un progestágeno, debe limitarse a la más baja dosis efectiva disponible y durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos individuales de la mujer. Las mujeres posmenopáusicas deben reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

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



Tomar una sola cápsula de Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg, por vía oral cada noche con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013074 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica sin fines de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica y nueva concentración sin fines de registro sanitario para el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula blanda contiene 1 mg de Estradiol + 100 mg de Progesterona

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en mujeres con útero en el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos debidos a la menopausia.

Contraindicaciones:

- Hemorragia genital anormal no diagnosticada.
- Conocimiento, sospecha o antecedentes de cáncer de mama.
- Neoplasia dependiente de estrógenos conocida o sospechada.
- Trombosis Venosa Profunda (TVP) activa, Embolia Pulmonar (EP) o antecedentes de estas afecciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa (por ejemplo, accidente cerebrovascular, IM) o antecedentes de estas condiciones.
- Reacción anafiláctica conocida, angioedema o hipersensibilidad a Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg o cualquiera de sus ingredientes
- Insuficiencia o enfermedad hepática conocida.
- Deficiencia conocida de proteína C, proteína S o antitrombina, u otros trastornos trombolíticos conocidos.

Precauciones y advertencias:

Desórdenes cardiovasculares

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



Se ha informado un mayor riesgo de EP, TVP, accidente cerebrovascular e Infarto de miocardio (IM) con la terapia de estrógeno más progestina. Se ha informado un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TVP con la terapia con estrógenos solos.

Si esto ocurre o se sospecha, la terapia debe suspenderse inmediatamente.

Factores de riesgo de enfermedad vascular arterial (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia y obesidad) y / o tromboembolismo venoso (TEV) por ejemplo, los antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad y lupus eritematoso sistémico deben ser investigados adecuadamente.

Accidente cerebro vascular

En el Subestudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer, estrógeno más progestina (The Women's Health Initiative estrogen plus progestin substudy), se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente Estrógenos conjugados (CE) 0.625 mg más Progestinas (MPA) 2.5 mg, en comparación con mujeres en el mismo grupo de edad que recibieron placebo (33 versus 25 por cada 10,000 años mujeres). El aumento del riesgo se demostró después del primer año y persistió. En caso de sospecha de un accidente cerebrovascular, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio de WHI con estrógenos solos, se informó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres de 50 a 79 años de edad que recibieron diariamente CE 0.625 mg solo en comparación con las mujeres del mismo grupo de edad que recibieron placebo (45 versus 33 por 10,000 mujeres años). El aumento del riesgo se demostró en el año 1 y persistió. En caso de sospecha de un derrame cerebral, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Los análisis de subgrupos de mujeres de 50 a 59 años sugieren un riesgo no aumentado de accidente cerebrovascular para aquellas mujeres que recibieron CE 0.625 mg solo versus aquellas que recibieron placebo (18 versus 21 por cada 10,000 mujeres años).

Enfermedad coronaria

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, hubo un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (EC) (definido como IM no fatal, IM silencioso o muerte por EC) reportado en mujeres que recibieron CE diarios 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (41 versus 34 por cada 10,000 mujeres años). Se demostró un aumento en el riesgo relativo en el año 1, y se informó una tendencia a disminuir el riesgo relativo en los años 2 a 5.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, no se informaron efectos generales sobre los eventos de EC en mujeres que recibieron estrógeno solo en comparación con placebo.

Mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardíaca documentada (n=2,763), con promedio de edad de 66.7 años, en un ensayo clínico controlado de prevención secundaria de enfermedad cardiovascular (Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study [HERS]), en tratamiento con CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg no demostró ningún

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



beneficio cardiovascular. Durante un seguimiento promedio de 4.1 años, el tratamiento con CE más MPA no redujo la tasa general de eventos de EC en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. Hubo más eventos de EC en el grupo tratado con CE más MPA que en el grupo placebo en el año 1, pero no durante los años posteriores. Dos mil trescientas veintiuna (2,321) mujeres del ensayo original HERS acordaron participar en una extensión abierta de la etiqueta original HERS, HERS II. El seguimiento promedio en HERS II fue de 2.7 años adicionales, para un total de 6.8 años en general. Las tasas de eventos de EC fueron comparables entre las mujeres en el grupo CE más MPA y el grupo placebo en HERS, HERS II y en general.

Tromboembolismo venoso

En el subestudio WHI estrógeno más progestina, se informó una tasa estadísticamente significativa 2 veces mayor de TEV (TVP y EP) en mujeres que recibieron CE diario 0,625 mg más MPA 2,5 mg en comparación con las mujeres que recibieron placebo (35 versus 7 por cada 10,000 mujeres años). También se demostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo tanto de TVP (26 frente a 13 por 10,000 años de mujeres) como de EP (18 frente a 8 por 10,000 años de mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante el primer año y persistió. En caso de que ocurra o se sospeche TEV, la terapia con estrógeno más progestina debe suspenderse de inmediato.

En el subestudio WHI con estrógenos solos, el riesgo de TEV aumentó para las mujeres que recibieron CE diariamente 0.625 mg solo en comparación con el placebo (30 versus 22 por cada 10,000 mujeres años), aunque solo el mayor riesgo de TVP alcanzó significación estadística (23 versus 15 por cada 10,000 años mujeres). El aumento en el riesgo de TEV se demostró durante los primeros 2 años. En caso de que ocurra o se sospeche un TEV, la terapia con estrógenos solos debe suspenderse inmediatamente.

Si es posible, los estrógenos deben suspenderse al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Neoplasma maligno

Cáncer de mama

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en usuarias de estrógeno más progestina es el subestudio WHI de CE diario 0.625 mg más MPA 2.5 mg. Después de un seguimiento medio de 5,6 años, el subestudio de estrógeno más progestina informó un mayor riesgo de cáncer invasivo en las mujeres que tomaron CE a diario más MPA. En este subestudio, el 26% de las mujeres informaron el uso previo de estrógenos solos o estrógenos más progestina. El riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.24, y el riesgo absoluto fue de 41 versus 33 casos por cada 10,000 mujeres años, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.86, y el riesgo absoluto fue de 46 versus 25 casos por

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



cada 10,000 mujeres-año, para CE más MPA en comparación con placebo. Entre las mujeres que no informaron el uso previo de la terapia hormonal, el riesgo relativo de cáncer de mama invasivo fue de 1.09, y el riesgo absoluto fue de 40 versus 36 casos por 10,000 años de mujeres para CE más MPA en comparación con placebo. En el mismo subestudio, los cánceres de mama invasivos fueron más grandes, tenían más probabilidades de tener ganglios positivos y se diagnosticaron en una etapa más avanzada en el grupo CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg en comparación con el grupo placebo. La enfermedad metastásica fue rara, sin diferencias aparentes entre los dos grupos. Otros factores pronósticos, como el subtipo histológico, el grado y el estado del receptor hormonal no diferían entre los grupos.

El ensayo clínico aleatorizado más importante que proporciona información sobre el cáncer de mama en Los usuarios de estrógenos solos son el subestudio WHI del CE diario (0.625 mg) solo. En el subestudio WHI estrogenalone, después de un seguimiento promedio de 7.1 años, la CE diaria sola no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo [riesgo relativo (RR) 0,80].

De acuerdo con el ensayo clínico WHI, los estudios observacionales también han informado un mayor riesgo del cáncer de mama para la terapia con estrógenos más progestina, y un menor riesgo de terapia con estrógenos, después de varios años de uso. El riesgo aumentó con la duración del uso, y pareció volver a la línea de base durante aproximadamente 5 años después de suspender el tratamiento (solo los estudios observacionales han datos sustanciales sobre el riesgo después de detenerse). Los estudios de observación también sugieren que el riesgo de mama el cáncer fue mayor y se hizo evidente antes, con la terapia de estrógeno más progestina como en comparación con la terapia con estrógenos solos. Sin embargo, estos estudios generalmente no han encontrado una variación significativa en el riesgo de cáncer de mama entre diferentes combinaciones de estrógeno más progestina, dosis o vías de administración.

Se ha informado que el uso de terapia de estrógeno solo y estrógeno más progestina produce un aumento de mamografías anormales que requieren evaluación adicional.

En un ensayo de un año, entre 1684 mujeres que recibieron una combinación de estradiol más progesterona (1 mg de estradiol más 100 mg de progesterona o 0.5 mg de estradiol más 100 mg progesterona o 0.5 mg de estradiol más 50 mg de progesterona o 0.25 mg de estradiol más 50 mg progesterona) o placebo (n = 151), se diagnosticaron seis nuevos casos de cáncer de mama, dos de los cuales ocurrió entre el grupo de 415 mujeres tratadas con cápsulas de estradiol 1mg y progesterona 100 mg. No se diagnosticaron nuevos casos de cáncer de mama en el grupo de 151 mujeres tratadas con placebo.

Todas las mujeres deben recibir exámenes anuales de las mamas por parte de un médico y realizar autoexámenes mensuales de las mamas. Además, se deben programar exámenes de mamografía según la edad de la paciente, los factores de riesgo y los resultados previos de la mamografía.

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



Cáncer endometrial

Se ha informado que se produce hiperplasia endometrial (un posible precursor del cáncer endometrial) a una tasa de aproximadamente 1 por ciento o menos con estradiol 1mg + progesterona 100 mg.

Se ha informado un mayor riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia con estrógenos sin oposición en una mujer con útero. El riesgo de cáncer de endometrio reportado entre los usuarios de estrógenos sin oposición es aproximadamente de 2 a 12 veces mayor que en los no usuarios, y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestran un aumento significativo del riesgo asociado con el uso de estrógenos durante menos de 1 año. El mayor riesgo parece asociado con el uso prolongado, con un mayor riesgo de 15 a 24 veces durante 5 a 10 años o más, y se ha demostrado que este riesgo persiste durante al menos 8 a 15 años después de suspender la terapia con estrógenos.

La vigilancia clínica de todas las mujeres que usan estrógenos solos o estrógenos más terapia con progestágenos es importante. Deben tomarse medidas de diagnóstico adecuadas, incluido el muestreo endometrial dirigido o aleatorio cuando esté indicado, para descartar malignidad en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital anormal persistente o recurrente no diagnosticado.

No hay evidencia de que el uso de estrógenos naturales resulte en un perfil de riesgo endometrial diferente al de los estrógenos sintéticos de dosis equivalentes de estrógenos. Se ha demostrado que agregar un progestágeno a la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas reduce el riesgo de hiperplasia endometrial, que puede ser un precursor del cáncer de endometrio.

Cáncer de ovarios

El subestudio WHI estrógeno más progestina informó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer de ovario. Después de un seguimiento promedio de 5.6 años, el riesgo relativo de cáncer de ovario para CE más MPA versus placebo fue 1.58 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0.77 a 3.24). El riesgo absoluto de CE más MPA versus placebo fue de 4 versus 3 casos por 10,000 mujeres-años.

Un metaanálisis de 17 estudios epidemiológicos prospectivos y 35 retrospectivos encontró que las mujeres que usaban terapia hormonal para los síntomas de la menopausia tenían un mayor riesgo de cáncer de ovario. El análisis primario, utilizando comparaciones de casos y controles, incluyó 12,110 casos de cáncer de los 17 estudios prospectivos. Los riesgos relativos asociados con el uso actual de la terapia hormonal fueron 1.41 (IC 95%, 1.32 a 1.50); no hubo diferencias en las estimaciones de riesgo por la duración de la exposición (menos de 5 años [mediana de 3 años] versus más de 5 años [mediana de 10 años] de uso antes del diagnóstico de cáncer). El riesgo relativo asociado con el uso combinado actual y reciente (uso discontinuado dentro de los 5 años previos

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



al diagnóstico de cáncer) fue de 1.37 (IC 95%, 1.27 a 1.48), y el riesgo elevado fue significativo tanto para el estrógeno solo como para el estrógeno más los productos de progestina. Sin embargo, se desconoce la duración exacta del uso de la terapia hormonal asociada con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Demencia probable

En el estudio auxiliar WHIMS estrógeno más progestina de WHI, una población de 4.532 mujeres posmenopáusicas de 65 a 79 años de edad fue aleatorizada actualmente CE 0.625 mg más MPA 2.5 mg o placebo. Después de un seguimiento promedio de 4 años, 40 mujeres en la CE más el grupo MPA y 21 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticadas con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 2.05 (IC 95%, 1.21 a 3.48). El riesgo absoluto de demencia probable para CE más MPA versus placebo fue de 45 versus 22 casos por 10,000 mujeres-años.

En el estudio auxiliar WHIMS de estrógeno solo de WHI, una población de 2.947 histerectomizados las mujeres de 65 a 79 años de edad se asignaron al azar a CE diario (0.625 mg) solo o placebo. Después de un seguimiento promedio de 5.2 años, 28 mujeres en el grupo de estrógenos solos y 19 mujeres en el grupo placebo fueron diagnosticados con probable demencia. El riesgo relativo de demencia probable para CE solo versus placebo fue 1,49 (IC 95%, 0,83 a 2,66). El riesgo absoluto de probable demencia para CE solo versus placebo fue de 37 versus 25 casos por 10,000 mujeres-años.

Cuando los datos de las dos poblaciones en los estudios de WHIMS estrógeno solo y estrógeno más progestina se combinaron según lo planeado en el protocolo WHIMS, el riesgo relativo general informado de demencia probable fue 1.76 (IC 95%, 1.19 a 2.60). Dado que ambos estudios auxiliares se realizaron en mujeres de 65 a 79 años de edad, se desconoce si estos hallazgos se aplican a mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Enfermedad de la vesícula

Se ha informado un aumento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requiere cirugía en mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede provocar hipercalcemia severa en mujeres con cáncer de seno y metástasis óseas. Si hipercalcemia ocurre, se debe suspender el uso del medicamento y tomar las medidas apropiadas para reducir el nivel de calcio en suero.

Anormalidades Visuales

Se ha informado de trombosis vascular retiniana en mujeres que reciben estrógenos. Suspenda la medicación en espera de examen si hay una pérdida de visión parcial o completa repentina, o un inicio repentino de proptosis, diplopía o migraña. Si el examen revela papiledema o lesiones vasculares retinianas, los estrógenos deben suspenderse permanentemente.

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



Adición de un progestágeno cuando una mujer no ha tenido Histerectomía

Los estudios sobre la adición de una progestina durante 10 o más días de un ciclo de administración de estrógenos, o diariamente con estrógenos en un régimen continuo, han reportado una incidencia reducida de hiperplasia endometrial que sería inducida por el tratamiento con estrógenos solo. La hiperplasia endometrial puede ser un precursor del cáncer endometrial.

Sin embargo, existen posibles riesgos que pueden estar asociados con el uso de progestágenos con estrógenos en comparación con los regímenes de estrógenos solos. Estos incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Presión sanguínea elevada

En un pequeño número de informes de casos, se han atribuido aumentos sustanciales de la presión arterial a reacciones idiosincrásicas a los estrógenos. En un gran, aleatorizado, ensayo clínico controlado con placebo, no se observó un efecto generalizado de los estrógenos sobre la presión arterial.

Hipertrigliceridemia

En mujeres con hipertriglicéridos ya existentes, la terapia con estrógenos puede estar asociada con elevaciones de los triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis. Considere la interrupción del tratamiento si se produce pancreatitis.

Insuficiencia hepática y / o antecedentes de ictericia colestática

Los estrógenos pueden metabolizarse mal en mujeres con insuficiencia hepática. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestática asociada con el uso previo de estrógenos o con el embarazo, se debe tener precaución y, en caso de recurrencia, se debe suspender la medicación.

Hipotiroidismo

La administración de estrógenos aumenta los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG). Las mujeres con función tiroidea normal pueden compensar el aumento de TBG produciendo más hormona tiroidea, manteniendo así concentraciones de T4 y T3 libres séricas en el rango normal. Las mujeres dependientes de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea que también reciben estrógenos pueden requerir dosis mayores de su terapia de reemplazo de la tiroides. Estas mujeres deben controlar su función tiroidea para mantener sus niveles de hormona tiroidea libre en un rango aceptable.

Retención de líquidos

Los estrógenos y las progestinas pueden causar cierto grado de retención de líquidos. Las mujeres con afecciones que pueden verse influenciadas por este factor, como una disfunción cardíaca o renal, justifican una observación cuidadosa cuando se prescriben estrógenos más progestinas.

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



Hipocalcemia

La terapia con estrógenos debe usarse con precaución en mujeres con hipoparatiroidismo como puede ocurrir hipocalcemia inducida por estrógenos.

Exacerbación de la endometriosis

Se han notificado algunos casos de transformación maligna de implantes endometriales residuales en mujeres tratadas después de la histerectomía con terapia con estrógenos solos. Para las mujeres que se sabe que tienen endometriosis residual después de la histerectomía, se debe considerar la adición de progestina.

Angioedema hereditario

Los estrógenos exógenos pueden exacerbar los síntomas de angioedema en mujeres con angioedema hereditario.

Exacerbación de otras condiciones

La terapia con estrógenos puede causar una exacerbación del asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, porfiria, lupus eritematoso sistémico y hemangiomas hepáticos y debe usarse con precaución en mujeres con estas afecciones.

Pruebas de laboratorio

No se ha demostrado que los niveles de hormona estimulante del folículo sérico (FSH) y estradiol sean perjudiciales en el manejo de síntomas vasomotores moderados a severos.

Interacciones de prueba de laboratorio de drogas

Tiempo de protrombina acelerado, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento de plaquetas; factores aumentados II, antígeno VII, antígeno VIII, actividad coagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII-X, complejo II-VII-X y beta tromboglobulina; niveles disminuidos de antifactor Xa y antitrombina III, actividad disminuida de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; aumento de antígeno plasminógeno y actividad.

Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroides (TBG) que conducen a un aumento de la hormona tiroidea total circulante medida por el yodo unido a proteínas (PBI), los niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La absorción de resina T3 disminuye, lo que refleja la TBG elevada. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre no se alteran. Mujeres en terapia de reemplazo puede requerir dosis más altas de hormona tiroidea.

Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, por ejemplo, globulina de unión a corticosteroides (CBG), globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), que conduce a un aumento de la circulación total de corticosteroides y esteroides sexuales, respectivamente. Concentraciones de hormonas libres, como la testosterona y estradiol, pueden estar disminuidas. Se pueden aumentar otras proteínas plasmáticas (angiotensinógeno / renina sustrato, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).

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



Aumento de la subfracción plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol HDL2 concentraciones, concentraciones reducidas de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumento de los niveles de triglicéridos.
Intolerancia a la glucosa.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

La seguridad de las cápsulas de estradiol y progesterona se evaluó en un ensayo de fase 3 de 1 año que incluyó a 1.835 mujeres posmenopáusicas (1684 fueron tratadas con cápsulas de estradiol y progesterona una vez al día y 151 mujeres recibieron placebo). La mayoría de las mujeres (~ 70%) en los grupos de tratamiento activo fueron tratadas durante ≥ 326 días.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con una incidencia de $\geq 3\%$ en las cápsulas de estradiol 1 mg y progesterona 100 mg, grupo y numéricamente mayores que las informadas en el grupo placebo se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento notificadas con una frecuencia $\geq 3\%$ y numéricamente más frecuentes en mujeres que reciben 1 mg de estradiol y cápsulas de 100 mg de progesterona.

Término preferido	Estradiol 1 mg / Progesterona 100 mg (N=415)	Placebo (N=151)
Sensibilidad en mamas	43 (10.4)	1 (0.7)
Cefalea	14 (3.4)	1 (0.7)
Hemorragia vaginal	14 (3.4)	0
Descarga vaginal	14 (3.4)	1 (0.7)
Dolor pélvico	13 (3.1)	0

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg.

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



Interacciones metabólicas

Efectos de otras drogas sobre los estrógenos y las progestinas

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos y las progestinas se metabolizan parcialmente por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Por lo tanto, los inductores o inhibidores de CYP3A4 pueden afectar el metabolismo de los fármacos de estrógeno y progestina. Los inductores de CYP3A4, como las preparaciones de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, carbamazepina y rifampicina, pueden reducir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestinas, lo que posiblemente resulte en una disminución de los efectos terapéuticos y / o cambios en el perfil de sangrado uterino. Los inhibidores de CYP3A4, como la eritromicina, la claritromicina, el ketoconazol, el itraconazol, el ritonavir y el jugo de toronja, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del estrógeno o la progestina o ambas, y pueden provocar efectos secundarios.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El uso de estrógeno, solo o en combinación con un progestágeno, debe limitarse a la más baja dosis efectiva disponible y durante el menor tiempo posible de acuerdo con los objetivos del tratamiento y los riesgos individuales de la mujer. Las mujeres posmenopáusicas deben reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento aún es necesario.

Tomar una sola cápsula de Estradiol 1mg + Progesterona 100 mg, por vía oral cada noche con comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 9.1.11.0.N.30

Nota de Farmacovigilancia:

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

3.1.5.2 REAMPLA® 125 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20195984
Radicado: 20201257176
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Pfizer S.A.S.

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



Composición: Cada tableta recubierta contiene 125 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Infecciones

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



Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2. Negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1 y 2

Clasificación por Organos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa

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



	Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirrexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme.

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas a los medicamentos para palbociclib del conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorios dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) al disminuir la gravedad médica.

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

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



Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600-mg con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmax de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la Cmax de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos

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



relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C_{máx} de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron. Se encontró que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el

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



potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

REAMPLA® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

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



Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente. Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Retener REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a $500/\text{mm}^3$) + Fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC $< \text{LLN} - 1500 \text{ mm}^3$; Grado 2: ANC $1000 < 1500 \text{ mm}^3$; Grado 3: ANC $500 < 1000 \text{ mm}^3$; Grado 4 ANC $< 500 \text{ mm}^3$)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

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



^u Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤1 Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto para el Paciente versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2. allegado mediante radicado No. 20201257176

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



- Información para Prescribir versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20201257176

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aceptar la nueva forma farmacéutica y recuerda al interesado que en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, se encuentra en curso el trámite de modificación de las indicaciones:

“REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o

- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”

3.1.5.3 REAMPLA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20195993
Radicado: 20201257207
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o

- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

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



Neutropenia

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2. Negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1 y 2

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



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa
	Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme.

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas a los medicamentos para palbociclib del conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorios dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) al disminuir la gravedad médica.

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

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



Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600-mg con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmax de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

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



La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la $C_{máx}$ de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la $C_{máx}$ de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la $C_{máx}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

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



Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron. Se encontró que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

REAMPLA® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

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



Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.	
Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Retener REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a 500/mm ³) + Fiebre ≥38,5 °C y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2 (≥1000/mm ³). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4: ANC < 500 mm³)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

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



¹² Grado 1: ANC < LLN – 1500 mm³; Grado 2: ANC 1000 < 1500 mm³; Grado 3: ANC 500 - < 1000 mm³; Grado 4 ANC < 500 mm³)

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤1 Grado ≤2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto para el Paciente versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2. allegado mediante radicado No. 20201257207
- Información para Prescribir versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20201257207

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 aceptar la nueva forma farmacéutica y recuerda al interesado que en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, se encuentra en curso el trámite de modificación de las indicaciones:

“REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o***
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”***

3.1.5.4 REAMPLA® 75 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20196171
Radicado: 20201257564
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Palbociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o
- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Neutropenia

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



Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con REAMPLA®. En los pacientes que recibieron REAMPLA® en combinación con letrozol (Estudio 1 y 2) o fulvestrant (Estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en Grado 3 y Grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la duración media del grado ≥ 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia REAMPLA® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de Grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Infecciones

Dado que REAMPLA® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones a una tasa mayor en pacientes tratados con REAMPLA® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados en el grupo comparador correspondiente (36,9%). Infecciones de Grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0,7% respectivamente, en los pacientes tratados con REAMPLA® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

Reacciones adversas:

El perfil general de seguridad de REAMPLA® se basa en datos obtenidos de 872 pacientes los cuales recibieron palbociclib en combinación con terapia endocrina (N = 527 en combinación con letrozol y N = 345 en combinación con fulvestrant) en estudios clínicos aleatorizados en pacientes HR-positivos, HER2. Negativos avanzados o de cáncer de mama metastásico.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento de los Estudios 1 y 2

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



Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento ^a
Infecciones e infestaciones	Infecciones ^b
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Neutropenia ^c Leucopenia ^d Anemia ^e Trombocitopenia ^f
Trastornos oculares	Visión borrosa
	Aumento de la lagrimación Sequedad ocular
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^g Náuseas Diarrea Vómitos
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Erupción ^h Alopecia Sequedad cutánea
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga Astenia Pirexia

a. Los términos preferidos (TP) se listan según MedDRA 17.1.

b. INFECCIONES incluye todos los TP que son parte de la Clasificación por Órganos y Sistemas Infecciones e Infestaciones.

c. NEUTROPENIA incluye los siguientes TP: Neutropenia, Disminución del recuento de neutrófilos.

d. LEUCOPENIA incluye los siguientes TP: Leucopenia, Disminución del recuento de glóbulos blancos.

e. ANEMIA incluye los siguientes TP: Anemia, Disminución de la hemoglobina, Disminución de los hematocritos.

f. TROMBOCITOPENIA incluye los siguientes TP: Trombocitopenia, Disminución del recuento de plaquetas.

g. ESTOMATITIS incluye los siguientes TP: Estomatitis aftosa, Queilitis, Glositis, Glosodinia, Ulceración bucal, inflamación de las mucosas, Dolor oral, Trastorno orofaríngeo, Dolor orofaríngeo, Estomatitis.

h. ERUPCIÓN incluye los siguientes TP: Erupción, Erupción máculopapular, Erupción pruriginosa, Erupción eritematosa, Erupción papular, Dermatitis, Dermatitis acneiforme.

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas a los medicamentos para palbociclib del conjunto de datos agrupados de 3 estudios aleatorios dentro de cada clase de órganos del sistema (SOC) al disminuir la gravedad médica.

Las reacciones adversas a medicamentos más comunes ($\geq 20\%$) de cualquier grado informadas en pacientes que recibieron palbociclib en ensayos clínicos aleatorizados fueron neutropenia, infecciones, leucopenia, fatiga, náuseas, estomatitis, anemia, alopecia y diarrea.

Las reducciones de dosis debidas a cualquier reacción adversa se produjeron en el 34,4% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en estudios clínicos aleatorizados, Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

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



La interrupción permanente asociada con una reacción adversa al medicamento ocurrió en el 4,1% de los pacientes que recibieron REAMPLA en cualquier combinación en ensayos clínicos aleatorizados Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3.

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más letrozol (Estudio 1 y Estudio 2) fueron infecciones (4,6%) y neutropenia febril (1,3%).

Las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 1\%$) en pacientes que recibieron palbociclib más fulvestrant (Estudio 3) fueron infecciones (4,1%), pirexia (1,4%) y neutropenia (1,2%).

Interacciones:

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y sulfotransferasa (SULT) enzima SULT2A1. In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inhibidores de CYP3A

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco-fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico (Cmax) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo.

El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib

Efecto de los inductores de CYP3A

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis diarias de rifampicina 600-mg con una dosis única de palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la Cmax de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo.

La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

Efecto de los agentes que reducen el ácido

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de palbociclib con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI,

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



por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la $C_{máx}$ de palbociclib 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H2 y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H2 ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de palbociclib con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la $C_{máx}$ de palbociclib 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® debería administrarse con alimentos.

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la $C_{máx}$ de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.

Letrozol: No se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

Fulvestrant: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Goserelina: los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

Tamoxifeno: Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron. Se encontró que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

Estudios in vitro con transportadores.

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



Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de letrozol es de 2,5 mg una vez al día, administrado por vía oral continuamente durante el ciclo de 28 días. Consulte la información de prescripción completa del letrozol.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

REAMPLA® debe ser ingerido con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio del tratamiento combinado de palbociclib más fulvestrant y durante este, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad.

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



El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3.

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas

Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente. Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Grado 3 ^a	Día 1 del ciclo: Retener REAMPLA®, hasta recuperación a grado ≤ 2, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado ≤ 2, comenzar el próximo ciclo a la misma dosis. Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA a la dosis actual para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4. Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (>1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsiguientes.
ANC Grado 3 ^b (<1000 a $500/\text{mm}^3$) + Fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y/o infección	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2 ($\geq 1000/\text{mm}^3$). Reanude en la dosis inferior siguiente.
Grado 4 ^a	En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado ≤ 2, Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC $< \text{LLN} - 1500 \text{ mm}^3$; Grado 2: ANC $1000 < 1500 \text{ mm}^3$; Grado 3: ANC $500 - < 1000 \text{ mm}^3$; Grado 4 ANC $< 500 \text{ mm}^3$)

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

^a La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

^b Grado 1: ANC $< \text{LLN} - 1500 \text{ mm}^3$; Grado 2: ANC $1000 < 1500 \text{ mm}^3$; Grado 3: ANC $500 - < 1000 \text{ mm}^3$; Grado 4 ANC $< 500 \text{ mm}^3$)

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



Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.
Toxicidad no hematológica de Grado ≥ 3 (si persiste a pesar del tratamiento médico)	Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser: Grado ≤ 1 Grado ≤ 2 (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente) Reanude en la dosis inferior siguiente.

Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente.

Poblaciones Especiales

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de ≥ 65 años.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de <18 años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [CrCl] ≥ 15 ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto para el Paciente versión LL-PLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2. allegado mediante radicado No. 20201257564
- Información para Prescribir versión LLD_Col_CDSv14.0_04Nov2019_v2 allegado mediante radicado No. 20201257564

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 aceptar la nueva forma farmacéutica y recuerda al interesado que en la Sala Especializada de Moléculas Nuevas Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, se encuentra en curso el trámite de modificación de las indicaciones:

“REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o

- con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.”

3.1.5.5 Acetaminofén/Tizanidina 350mg/2mg

Expediente: 20197340

Radicado: 20211027006

Fecha: 17/02/2021

Interesado: LABORATORIOS MK S.A.S.

Composición: Cada capsula blanda contiene Acetaminofén 350mg, Tizanidina Clorhidrato equivalente a Tizanidina base 2mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones

Analgésico y relajante muscular de acción central.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, menores de doce (12) años de edad.

Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, bradicardia, insuficiencia renal o hepática

Precauciones y advertencias

Tizanidina: El cese abrupto en el tratamiento con Tizanidina puede generar riesgo de efecto rebote, taquicardia e hipertonía. Tiene efectos sedantes, por lo tanto se deben evitar actividades peligrosas como operar maquinaria o conducir. El daño en la función hepática aumenta el riesgo de toxicidad en el hígado. Puede causar un 20% de reducción tanto en la presión sanguínea diastólica como sistólica, hipotensión, reducción relacionada con la dosis. Ha sido reportado daño hepático, incluyendo falla hepática. Riesgo de hipotensión ortostática. Insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 25 mL/min), incrementa el riesgo de toxicidad del fármaco.

Acetaminofén: El alcoholismo incrementa el riesgo de daño hepático. Se han reportado reacciones anafilácticas e hipersensibilidad. Una enfermedad hepática activa incrementa el riesgo

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



de daño hepático, se requiere un ajuste a la dosis. Dosis más altas a las recomendadas: riesgo de daño hepático (inclusive hepatotoxicidad severa y muerte).

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante con ciprofloxacina o fluvoxamina eleva peligrosamente los niveles séricos de Tizanidina, la toxicidad del fármaco e incrementa el riesgo de sedación e hipotensión. La terapia concomitante con un antihipertensivo incrementa el riesgo de hipotensión. El uso concomitante con inhibidores del CYP1A2, puede elevar los niveles séricos de Tizanidina, incrementando la toxicidad del fármaco y elevando el riesgo de los efectos secundarios.

Reacciones adversas

Acetaminofén: Los efectos adversos del Acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, pustolosis exantematosa aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutánea y otras reacciones de hipersensibilidad.

Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de Acetaminofén puede dar lugar al daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los tubos renales. El tratamiento pronto con N-Acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Ocurrencia rara: Pancreatitis

Desordenes del sistema inmune. Frecuencia no conocida: shock anafiláctico. Angiodema

En casos aislados, después de la ingesta de Acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria y caída de la presión arterial.

Tizanidina: Las reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes espontáneos se clasifican de acuerdo al sistema de órganos de MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema y urticaria.

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



Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, trastornos del sueño.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, estado confusional.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, mareos. Frecuencia no conocida: Disartria, vértigo.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Bradicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Alteraciones gastrointestinales, sequedad de boca.

Frecuentes: Náuseas.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis, falla hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción cutánea, eritema, prurito, exantema, dermatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuencia no conocida: Astenia, síndrome de retirada.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Disminución de la presión sanguínea, aumento de las transaminasas.

Con dosis bajas, como las recomendadas para los espasmos musculares dolorosos, las reacciones adversas son normalmente leves y transitorias: fatiga, somnolencia, mareos, hipotensión, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, aumentos de las transaminasas.

Síndrome de retirada

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



Se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca con tizanidina. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Tizanidina no debe interrumpirse de forma brusca, sino de forma gradual.

Interacciones

Acetaminofén:

Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas del Acetaminofén con el cloranfenicol, la Fenitoína, la Carbamazepina, el acenocumarol, la Warfarina sódica y la zidovudina. Cuando se combina con el alcohol, puede intensificar los mareos

Exámenes de laboratorio: El Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.

Tizanidina:

La administración concomitante con medicamentos que se conocen que inhiben la actividad de algunos CYP1A2 puede aumentar los niveles plasmáticos de tizanidina. Niveles plasmáticos de tizanidina elevados pueden dar como resultado síntomas de sobredosis tales como prolongación del intervalo QT(c).

La administración concomitante con medicamentos que inducen la actividad CYP1A2 puede disminuir los niveles plasmáticos de tizanidina. La disminución de los niveles plasmáticos de tizanidina puede reducir el efecto de la Tizanidina.

Interacciones contraindicadas

La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino, inhibidores potentes del citocromo CYP450 1A2 en el hombre, está contraindicada. La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar en 33 o 10 veces respectivamente, la AUC de tizanidina. La administración concomitante puede resultar en una hipotensión prolongada y clínicamente significativa, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora.

Interacciones no recomendadas

No se recomienda la administración concomitante de tizanidina con otros inhibidores del citocromo CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina.

No está recomendado el uso de Tizanidina (a altas dosis) con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc (cisaprida, amitriptilina, acitromicina y otros).

Interacciones a tener en cuenta

Antihipertensivos: El uso concomitante de Tizanidina con antihipertensivos, incluyendo diuréticos, puede provocar ocasionalmente hipotensión y bradicardia. En algunos pacientes se ha observado

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



hipertensión de rebote y taquicardia al interrumpir bruscamente el tratamiento con Tizanidina cuando se administraba concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría dar como resultado un accidente cerebrovascular.

Rifampicina: El uso concomitante de Tizanidina con rifampicina produce una reducción del 50% en las concentraciones de tizanidina. Por ello los efectos terapéuticos de Tizanidina pueden verse reducidos por la rifampicina de forma significativa en algunos pacientes. Debería evitarse la coadministración durante largos periodos de tiempo y si fuera necesario, se debería reajustar la dosis de Tizanidina (aumentar).

Fumadores: La administración de Tizanidina en fumadores (>10 cigarrillos al día) disminuye aproximadamente un 30% la exposición sistémica. En tratamientos prolongados los muy fumadores podrían requerir dosis más altas a las de la media.

Alcohol: Durante el tratamiento de Tizanidina, debería evitarse o reducirse el consumo de alcohol ya que podrían potenciarse las reacciones adversas (como sedación e hipotensión). Los efectos depresores del sistema nervioso central del alcohol podrían verse incrementados por la Tizanidina.

Otros: Los sedantes, hipnóticos (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y otros medicamentos tales como los antihistamínicos pueden también aumentar el efecto sedante de la tizanidina. Debe evitarse el uso de la Tizanidina cuando se estén utilizando agonistas alfa-2 adrenérgicos (tales como la clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo.

Poblaciones especiales

Pediatría: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido por lo que no está recomendado el uso en este grupo de población. **Adultos Mayores:**

Acetaminofén: No existe evidencia suficiente para determinar si los adultos mayores responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, teniendo en cuenta que en este grupo poblacional se presenta con mayor frecuencia alteraciones de la función hepática, renal o cardiaca, y de otras enfermedades o terapias concomitantes, se debería iniciar con la dosis mas baja.

Tizanidina: La experiencia con el uso de Tizanidina en pacientes adultos mayores es limitada y no se recomienda el uso de tizanidina a menos que el beneficio del tratamiento supere claramente el riesgo. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja y hacer pequeños aumentos según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

Vía de administración

Oral

Dosificación y grupo etario

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



Una cápsula blanda cada 6 horas.

Condición de Venta

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica,

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada capsula blanda contiene Acetaminofén 350mg, Tizanidina Clorhidrato equivalente a Tizanidina base 2mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Analgésico y relajante muscular de acción central.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, embarazo, lactancia, menores de doce (12) años de edad. Coadministración con ciprofloxacina o fluvoxamina, u otros inhibidores potentes de CYP1A2. Adminístrese con precaución en pacientes con hipertensión, bradicardia, insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y advertencias:

Tizanidina: El cese abrupto en el tratamiento con Tizanidina puede generar riesgo de efecto rebote, taquicardia e hipertonía. Tiene efectos sedantes, por lo tanto se deben evitar actividades peligrosas como operar maquinaria o conducir. El daño en la función hepática aumenta el riesgo de toxicidad en el hígado. Puede causar un 20% de reducción tanto en la presión sanguínea diastólica como sistólica, hipotensión, reducción relacionada con la dosis. Ha sido reportado daño hepático, incluyendo falla hepática. Riesgo de hipotensión ortostática. Insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 25 mL/min), incrementa el riesgo de toxicidad del fármaco.

Acetaminofén: El alcoholismo incrementa el riesgo de daño hepático. Se han reportado reacciones anafilácticas e hipersensibilidad. Una enfermedad hepática activa incrementa el riesgo de daño hepático, se requiere un ajuste a la dosis. Dosis más altas a las recomendadas: riesgo de daño hepático (inclusive hepatotoxicidad severa y muerte).

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



Interacciones farmacológicas: El uso concomitante con ciprofloxacina o fluvoxamina eleva peligrosamente los niveles séricos de Tizanidina, la toxicidad del fármaco e incrementa el riesgo de sedación e hipotensión. La terapia concomitante con un antihipertensivo incrementa el riesgo de hipotensión. El uso concomitante con inhibidores del CYP1A2, puede elevar los niveles séricos de Tizanidina, incrementando la toxicidad del fármaco y elevando el riesgo de los efectos secundarios.

Reacciones adversas:

Acetaminofén: Los efectos adversos del Acetaminofén son poco frecuentes y por lo general leves, aunque se ha informado de reacciones hematológicas ocasionales que incluyen trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis. Se han descrito casos de agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, pustolisis exantemática aguda generalizada, hepatitis citolítica, las cuales algunas veces pueden llevar a falla hepática aguda. En ocasiones pueden sobrevenir erupciones cutáneas y otras reacciones de hipersensibilidad.

Se han informado algunos casos de hipotensión y taquicardia.

La sobredosis de Acetaminofén puede dar lugar al daño hepático grave y en ocasiones necrosis aguda de los tubos renales. El tratamiento pronto con N-Acetilcisteína o metionina es esencial y se examina en el aparte dedicado a sobredosis.

Ocurrencia rara: Pancreatitis

Desordenes del sistema inmune. Frecuencia no conocida: shock anafiláctico. Angiodema
En casos aislados, después de la ingesta de Acetaminofén, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo náuseas, sudoración, edema angioneurótico, dificultad respiratoria y caída de la presión arterial.

Tizanidina: Las reacciones adversas de los ensayos clínicos e informes espontáneos se clasifican de acuerdo al sistema de órganos de MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencias: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, angioedema y urticaria.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Insomnio, trastornos del sueño.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones, estado confusional.

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



Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, mareos. **Frecuencia no conocida:** Disartria, vértigo.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Bradicardia.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipotensión.

Frecuencia no conocida: Síncope.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Alteraciones gastrointestinales, sequedad de boca.

Frecuentes: Náuseas.

Frecuencia no conocida: Dolor abdominal, vómitos.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis, falla hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Erupción cutánea, eritema, prurito, exantema, dermatitis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Debilidad muscular.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuencia no conocida: Astenia, síndrome de retirada.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Disminución de la presión sanguínea, aumento de las transaminasas.

Con dosis bajas, como las recomendadas para los espasmos musculares dolorosos, las reacciones adversas son normalmente leves y transitorias: fatiga, somnolencia, mareos, hipotensión, sequedad de boca, náuseas, trastornos gastrointestinales, aumentos de las transaminasas.

Síndrome de retirada

Se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia tras la interrupción brusca con tizanidina. En casos extremos, la hipertensión de rebote puede provocar un accidente cerebrovascular. Tizanidina no debe interrumpirse de forma brusca, sino de forma gradual.

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



Interacciones:

Acetaminofén:

Existe la posibilidad de interacciones medicamentosas del Acetaminofén con el cloranfenicol, la Fenitoína, la Carbamazepina, el acenocumarol, la Warfarina sódica y la zidovudina. Cuando se combina con el alcohol, puede intensificar los mareos

Exámenes de laboratorio: El Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario. En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.

Tizanidina:

La administración concomitante con medicamentos que se conocen que inhiben la actividad de algunos CYP1A2 puede aumentar los niveles plasmáticos de tizanidina. Niveles plasmáticos de tizanidina elevados pueden dar como resultado síntomas de sobredosis tales como prolongación del intervalo QT(c).

La administración concomitante con medicamentos que inducen la actividad CYP1A2 puede disminuir los niveles plasmáticos de tizanidina. La disminución de los niveles plasmáticos de tizanidina puede reducir el efecto de la Tizanidina.

Interacciones contraindicadas

La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino, inhibidores potentes del citocromo CYP450 1A2 en el hombre, está contraindicada. La administración concomitante de Tizanidina con fluvoxamina o ciprofloxacino puede aumentar en 33 o 10 veces respectivamente, la AUC de tizanidina. La administración concomitante puede resultar en una hipotensión prolongada y clínicamente significativa, juntamente con somnolencia, mareo, disminución de la capacidad psicomotora.

Interacciones no recomendadas

No se recomienda la administración concomitante de tizanidina con otros inhibidores del citocromo CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino), rofecoxib, anticonceptivos orales y ticlopidina.

No está recomendado el uso de Tizanidina (a altas dosis) con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc (cisaprida, amitriptilina, acitromicina y otros).

Interacciones a tener en cuenta

Antihipertensivos: El uso concomitante de Tizanidina con antihipertensivos, incluyendo diuréticos, puede provocar ocasionalmente hipotensión y bradicardia. En algunos pacientes se ha observado hipertensión de rebote y taquicardia al interrumpir bruscamente el tratamiento con Tizanidina cuando se administraba concomitantemente con antihipertensivos. En casos extremos, la hipertensión de rebote podría dar como resultado un accidente cerebrovascular.

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



Rifampicina: El uso concomitante de Tizanidina con rifampicina produce una reducción del 50% en las concentraciones de tizanidina. Por ello los efectos terapéuticos de Tizanidina pueden verse reducidos por la rifampicina de forma significativa en algunos pacientes. Debería evitarse la coadministración durante largos periodos de tiempo y si fuera necesario, se debería reajustar la dosis de Tizanidina (aumentar).

Fumadores: La administración de Tizanidina en fumadores (>10 cigarrillos al día) disminuye aproximadamente un 30% la exposición sistémica. En tratamientos prolongados los muy fumadores podrían requerir dosis más altas a las de la media.

Alcohol: Durante el tratamiento de Tizanidina, debería evitarse o reducirse el consumo de alcohol ya que podrían potenciarse las reacciones adversas (como sedación e hipotensión). Los efectos depresores del sistema nervioso central del alcohol podrían verse incrementados por la Tizanidina.

Otros: Los sedantes, hipnóticos (como las benzodiacepinas o el baclofeno) y otros medicamentos tales como los antihistamínicos pueden también aumentar el efecto sedante de la tizanidina. Debe evitarse el uso de la Tizanidina cuando se estén utilizando agonistas alfa-2 adrenérgicos (tales como la clonidina) debido a su potencial efecto hipotensor aditivo.

Poblaciones especiales

Pediatría: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido por lo que no está recomendado el uso en este grupo de población. **Adultos Mayores:**

Acetaminofén: No existe evidencia suficiente para determinar si los adultos mayores responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. En general, teniendo en cuenta que en este grupo poblacional se presenta con mayor frecuencia alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca, y de otras enfermedades o terapias concomitantes, se debería iniciar con la dosis mas baja.

Tizanidina: La experiencia con el uso de Tizanidina en pacientes adultos mayores es limitada y no se recomienda el uso de tizanidina a menos que el beneficio del tratamiento supere claramente el riesgo. Por tanto, se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja y hacer pequeños aumentos según la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Una cápsula blanda cada 6 horas.

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



Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 15.1.0.0N20

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 SUNITINIB 50 MG CAPSULAS

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

Composición:

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de Sunitinib

Cada cápsula dura contiene 25 mg de Sunitinib

Cada cápsula dura contiene 37,5 mg de Sunitinib

Cada cápsula dura contiene 50 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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



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

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

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

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

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



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

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

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

Hipertensión

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

Trastornos hematológicos

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

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

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

Trastornos cardíacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad,

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



miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

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

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

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

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

Prolongación del intervalo QT

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

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

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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



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

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Microangiopatía trombótica (MAT)

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

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

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

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron

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



transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

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

Hepatotoxicidad

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

Función renal

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

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

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

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

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

Fístula

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

Alteración de la cicatrización de heridas

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

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

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



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

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

Hipersensibilidad/angioedema

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

Convulsiones

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

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

Infecciones

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

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



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

Hipoglucemia

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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



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

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

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

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

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



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

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



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

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



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

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



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

* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

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

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

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

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

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

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

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

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

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

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



z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

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

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



hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos cardíacos

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

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



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

Trastornos vasculares

Hipertensión

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

Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron

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



embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

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

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

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

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

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

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

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

Trastornos gastrointestinales

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

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

Trastornos hepatobiliares

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

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



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

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

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

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

Exploraciones complementarias

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

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

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

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves”

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



(es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

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

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

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

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

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario oependimoma. No hubo reacciones

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



adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

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

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

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



En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de Sutent con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de

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



sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto VERSIÓN 1/OCTUBRE 27 DE 2020 allegado mediante radicado No. 20201223381
- Información para prescribir VERSIÓN 1/OCTUBRE 27 DE 2020 allegado mediante radicado No. 20201223381

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



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

3.1.6.2 IVERCOVEX® IVERMECTINA 9 MG TABLETAS

Expediente: 20196879
Radicado: 20211019300
Fecha: 08/02/2021
Interesado: Exeltis S.A.S.

Composición
Cada tableta contiene Ivermectina 9 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

- Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)
- Tratamiento de presunta microfilaremia o microfilaremia diagnosticada en pacientes con filariasis linfática debido a *Wuchereria bancrofti*
- Tratamiento de sarna sarcóptica humana. El tratamiento está justificado en casos en los que la sarna se haya diagnosticado clínicamente y/o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico oficial, el tratamiento no está justificado en casos de prurito.
- También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes Embarazo durante los tres primeros meses y lactancia. Hepatopatías.
La seguridad en niños menores de 5 años no está comprobada

Precauciones y advertencias

Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estrongiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

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



La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de infecciones por filarias o por anguiluliasis. No se dispone de información que demuestre la eficacia de la ivermectina para matar o prevenir la maduración de las larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina actúe contra el gusano adulto de ninguna de las especies de las filarias.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga ningún efecto beneficioso para el síndrome de eosinofilia pulmonar tropical, la linfadenitis ni la linfagéitis observados en los casos de infección con filarias.

Después de la administración de la ivermectina, es probable que la intensidad y la gravedad de los efectos adversos estén relacionadas con la densidad microfilarial previa al tratamiento, concretamente en sangre. En los pacientes coinfectados por *Loa loa*, la densidad microfilarial suele ser mayor, concretamente en sangre, lo que hace que los pacientes tratados sean más propensos a padecer efectos adversos graves. Excepcionalmente, se han registrado efectos adversos en el sistema nervioso central (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y coinfectados por un gran número de microfilarias *Loa loa*. Por consiguiente, con anterioridad a la administración del tratamiento con ivermectina, deberían adoptarse medidas especiales en las zonas endémicas con *Loa loa*.

No se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de quimioterapia masiva para la filariosis causada por *Wuchereria bancrofti* en África. Es posible que la coinfección de otras microfilarias, como la *Loa loa*, tengan como resultado un aumento de las microfíletrias en los pacientes infectados.

Es posible que la exposición sistémica de estos pacientes a la DEC cause la aparición de efectos secundarios graves relacionados con los rápidos y efectivos efectos microfílaricidas de este medicamento.

Después de la administración de medicamentos con acciones microfílaricidas rápidas, tales como la DEC, en pacientes que padecían oncocercosis, se registraron reacciones cutáneas y/o sistémicas de diversa gravedad (reacción de Mazzotti), así como reacciones oftalmológicas.

Es posible que estas reacciones se deban a respuestas inflamatorias a la degradación de los medicamentos liberados después de la muerte de las microfílaras.

Es posible que los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también padezcan estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un medicamento microfílaricida, es posible que los pacientes que padezcan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) tengan más probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

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



Los efectos secundarios están relacionados con la densidad de los parásitos y en la mayoría de los casos son leves y pasajeros, pero es posible que la gravedad sea mayor en los pacientes infectados por más de un parásito, especialmente en el caso de la infestación por Loa loa.

Después de la administración de ivermectina, se han descrito casos excepcionales, graves y potencialmente mortales de encefalopatías, concretamente de pacientes gravemente infectados por Loa loa.

Durante el tratamiento de filariosis por Wuchereria bancrofti, parece que la intensidad de efectos no deseados no depende de la dosis, pero está relacionada con la densidad microfilarial en sangre.

Después de la administración de ivermectina en pacientes infectados por Onchocerca volvulus, las reacciones de hipersensibilidad observadas causadas por la muerte de las microfilarias están relacionadas con las reacciones de Mazzotti.

En estos pacientes, también se han descrito síntomas de sensación anormal en los ojos, edemas en los párpados, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y coriorretinitis o coroiditis. Estas manifestaciones, que pueden ser consecuencia de la enfermedad misma, también han sido ocasionalmente descritas después del tratamiento. Excepcionalmente, fueron graves y, por lo general, remitieron sin que hubiera que administrar un tratamiento corticoesteroide.

En los pacientes que padecían oncocercosis, se registró la aparición de hemorragias conjuntivales.

Después de la ingesta de ivermectina, se han descrito las observaciones relativas a la expulsión del Ascaris adulto.

Es posible que, en pacientes con sarna, se haya observado un agravamiento pasajero del prurito al principio del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado.

Reacciones adversas

A continuación, se muestra una clasificación de las reacciones adversas según el tipo de órgano del sistema, su frecuencia en orden decreciente según la gravedad médica

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia se define de la siguiente manera: muy habitual ($\geq 1/10$), habitual (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco habitual (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), excepcional ($< 1/10\ 000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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



Tipo de órgano del sistema	Habitual	Poco habitual	Raro	Excepcional	Desconocido
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático					Hipereosinofilia, leucocitopenia/anemia pasajera Aumento de las fosfatasas ² ALAT/alcaldas Hematurias Linfadenitis Adenopatías
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidades Reacciones de Mazzotti ³		
Trastornos psiquiátricos			Cambios en el estado mental ¹ Aturdimiento ¹		
Trastornos del sistema nervioso			Dificultad para estar de pie/caminar ¹ Letargo ¹ Encefalopatías		Mareos ² Somnolencia ² Dolores de cabeza ³ Temblores ² Coma ¹ Estupor ¹
Trastornos cardíacos					Taquicardia
Trastornos hepatobiliares					Disfunción hepática Hepatitis aguda Aumento de enzimas hepáticas Hiperbilirrubinemia
Trastornos oculares			Hiperemia ocular ¹ Hemorragia subconjuntival ¹		Conjuntivitis Edemas en los párpados Uveitis anterior Conjuntivitis Limbitis Queratitis y coriorretinitis o

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



					coroiditis Vértigo ^{2,3}
Trastornos auditivos y del laberinto interno					
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico			Disnea		Tos ³ Molestias respiratorias ³ Dolor de garganta ³
Trastornos gastrointestinales			Incontinencia fecal ¹		Anorexia ^{2, 3} Náuseas Dolor abdominal y epigástrico Estreñimiento ² Diarrea ² Vómitos ²
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens- Johnson	Sudoración ³ Prurito Erupción urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda ¹ Dolor de cuello ¹		Mialgia (incluida la mialgia abdominal) ³ Artralgia ³
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios					Dolor testicular, molestias ³
Trastornos metabólicos y nutricionales					Edemas
Infecciones e infestaciones					Expulsión de <i>Ascaris</i>
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración					Astenia ^{2, 3} Fiebre ³ Sensación de debilidad ³ Dolor difuso ³ , escalofríos ³

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



Interacciones

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción.

Poblaciones especiales

Embarazo

Durante el tratamiento masivo de la oncocercosis, los datos de un número limitado (aproximadamente 300) de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos, tales como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad en menores de un año, que pudieran atribuirse a un tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A día de hoy, no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Estudios con animales han mostrado la toxicidad para la función reproductora. Sin embargo, el valor diagnóstico de estas observaciones no se ha determinado.

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

Lactancia materna

La leche materna contiene menos del 2 % de la dosis de ivermectina administrada.

La seguridad de uso no se ha determinado en recién nacidos. La ivermectina tan solo debe administrarse a las madres lactantes en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el bebé.

Fecundidad

La ivermectina no tuvo efectos adversos en la fecundidad de las ratas cuando se les administró el triple de la dosis humana máxima recomendada de 200 µg/kg (por mg/m²/d).

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

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



PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 24	3 mg	--
25 a 35	6 mg	--
36 a 50	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
51 a 65	200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
69 a 79	200 mcg/kg (hasta 15 mg)	1 (9-mg comprimidos)
≥ 80	200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti

La posología recomendada para la distribución masiva del tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti es una única dosis oral cada seis meses, diseñada para suministrar aproximadamente entre 150 y 200 µg/kg de peso corporal.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada doce meses, la posología recomendada es de entre 300 y 400 µg/kg del peso corporal, con el fin de mantener una supresión adecuada de la microfilaremia en los pacientes que reciben el tratamiento.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 25	3 mg	--	6 mg	--
26 a 44	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
45 a 64	9 mg	1 (9-mg comprimidos)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
65 a 84	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
≥ 85	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 27 mg)	3 (9-mg comprimidos)

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



De manera alternativa, si no se dispone de balanzas, es posible determinar la dosis de ivermectina para su uso en campañas de quimioterapia masiva según la altura del paciente como se muestra a continuación:

ESTATURA (cm)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
90 a 119	3 mg	--	6 mg	--
120 a 140	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
141 a 158	9 mg	1 (9-mg tablet)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
> 158	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg tablet)	150 – 200 mcg/kg (hasta 24 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de sarna sarcóptica humana

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal.

Sarna común:

El restablecimiento solo se considerará definitivo después de cuatro semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o de lesiones de raspado no son motivo para la administración de un segundo tratamiento con anterioridad a esta fecha.

La administración de una segunda dosis dentro de un plazo de las dos semanas siguientes a la dosis inicial tan solo debería considerarse en los siguientes casos:

- Cuando aparecen nuevas lesiones específicas
- Cuando la exploración parasitológica revela resultados positivos en esa fecha

Sarna abundante y costrosa:

En estos casos de infección grave, es posible que sea necesario administrar una segunda dosis, una vez transcurridos entre ocho y quince días del tratamiento con ivermectina, y/o administrar un tratamiento tópico concomitante, con el fin de lograr el restablecimiento.

Nota para los pacientes tratados por sarna

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



Las personas con las que hayan tenido contacto, especialmente las parejas y los miembros de la familia, deberían someterse a un reconocimiento médico lo antes posible y, si fuera necesario, se les debería administrar un tratamiento inmediato para la sarna.

Deberían adoptarse medidas higiénicas de prevención contra una posible reinfección (p. ej.: mantener las uñas de los dedos cortas y limpias) y deberían seguirse atentamente las recomendaciones oficiales respecto de la limpieza de la ropa y de la ropa de cama.

Tratamiento de infecciones virales

La dosis recomendada es una dosis oral única de 600 microgramos de Ivermectina por kg de peso corporal al día durante 5 días. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina) POR DIA	NUMERO DE COMPRIMIDOS POR DIA
15 a 25	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
26 a 44	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
45 a 64	27 mg	3 (9-mg comprimidos)
65 a 84	36 mg	4 (9-mg comprimidos) o 2 (18-mg comprimidos)
≥ 85	600 mcg/kg (hasta 54 mg)	6 (9-mg comprimidos) o 3 (18-mg comprimidos)

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado en ninguna de las indicaciones.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivermectina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años en adelante como para poder determinar si respondían al tratamiento de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otro estudio clínico registrado no ha identificado ninguna diferencia entre la respuesta al tratamiento de las personas de edad avanzada y de los pacientes más jóvenes. En general, el tratamiento en personas de edad avanzada debería ser prudente, ya que este grupo representa la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, así como de enfermedad concomitante y de la administración de un segundo tratamiento farmacológico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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



- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto Versión 01 de 01/02/2021 allegado mediante radicado 20211019300

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el peticionario solicita nuevas concentraciones de Ivermectina, tabletas de 9 y 18 mg para una nueva indicación: *“También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).”* Dado que lo presentado no permite desvirtuar lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2021 numeral 3.1.12.1 SEM, en el sentido que no hay evidencia robusta para recomendar el uso de Ivermectina para el tratamiento o prevención de COVID-19 y considera que el uso de Ivermectina en pacientes con COVID-19, debe realizarse en el marco de estudios clínicos controlados debidamente tramitados ante el Invima, concepto que va en línea con recientes recomendaciones de OMS, EMA y FDA.

Adicionalmente, la Sala no encuentra justificación para recomendar las nuevas concentraciones propuestas, pues no tienen lugar para las indicaciones ya aprobadas, teniendo en cuenta que las concentraciones disponibles suplen las necesidades en las indicaciones aceptadas.

3.1.6.3 IVERMECTINA 18 MG

Expediente: 20196887
Radicado: 20211019477
Fecha: 08/02/2021
Interesado: Exeltis S.A.S.

Composición
Cada tableta contiene Ivermectina 18 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones

- Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)
- Tratamiento de presunta microfilaremia o microfilaremia diagnosticada en pacientes con filariasis linfática debido a Wuchereria bancrofti
- Tratamiento de sarna sarcóptica humana. El tratamiento está justificado en casos en los que la sarna se haya diagnosticado clínicamente y/o mediante exploración parasitológica. Sin un diagnóstico oficial, el tratamiento no está justificado en casos de prurito.

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



-También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Embarazo durante los tres primeros meses y lactancia. Hepatopatías. La seguridad en niños menores de 5 años no está comprobada.

Precauciones y advertencias

Advertencias especiales

La eficacia y la posología de la ivermectina en pacientes inmunodeprimidos que reciben un tratamiento para la estrongiloidosis intestinal no han sido determinadas mediante estudios clínicos adecuados. Se han registrado casos que muestran la persistencia de infestaciones después de la administración de una única dosis de ivermectina, concretamente en este tipo de pacientes.

La ivermectina no es un tratamiento profiláctico de infecciones por filarias o por anguiluliasis. No se dispone de información que demuestre la eficacia de la ivermectina para matar o prevenir la maduración de las larvas infecciosas en humanos.

No se ha demostrado que la ivermectina actúe contra el gusano adulto de ninguna de las especies de las filarias.

No se ha demostrado que la ivermectina tenga ningún efecto beneficioso para el síndrome de eosinofilia pulmonar tropical, la linfadenitis ni la linfagéitis observados en los casos de infección con filarias.

Después de la administración de la ivermectina, es probable que la intensidad y la gravedad de los efectos adversos estén relacionadas con la densidad microfilarial previa al tratamiento, concretamente en sangre. En los pacientes coinfectados por Loa loa, la densidad microfilarial suele ser mayor, concretamente en sangre, lo que hace que los pacientes tratados sean más propensos a padecer efectos adversos graves. Excepcionalmente, se han registrado efectos adversos en el sistema nervioso central (encefalopatías) en pacientes tratados con ivermectina y coinfectados por un gran número de microfilarias Loa loa. Por consiguiente, con anterioridad a la administración del tratamiento con ivermectina, deberían adoptarse medidas especiales en las zonas endémicas con Loa loa.

No se recomienda el tratamiento concomitante con citrato de dietilcarbamazina (DEC) e ivermectina en campañas de quimioterapia masiva para la filariasis causada por Wuchereria bancrofti en África. Es posible que la coinfección de otras microfilarias, como la Loa loa, tengan como resultado un aumento de las microfilaremiás en los pacientes infectados.

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



Es posible que la exposición sistémica de estos pacientes a la DEC cause la aparición de efectos secundarios graves relacionados con los rápidos y efectivos efectos microfilaricidas de este medicamento.

Después de la administración de medicamentos con acciones microfilaricidas rápidas, tales como la DEC, en pacientes que padecían oncocercosis, se registraron reacciones cutáneas y/o sistémicas de diversa gravedad (reacción de Mazzotti), así como reacciones oftalmológicas.

Es posible que estas reacciones se deban a respuestas inflamatorias a la degradación de los medicamentos liberados después de la muerte de las microfilarias.

Es posible que los pacientes tratados de oncocercosis con ivermectina también padezcan estas reacciones la primera vez que reciban el tratamiento. Después del tratamiento con un medicamento microfilaricida, es posible que los pacientes que padezcan oncocercosis hiperreactiva o «Sowda» (especialmente observada en Yemen) tengan más probabilidades de tener reacciones adversas cutáneas graves (edema y agravamiento de la oncodermatitis).

Los efectos secundarios están relacionados con la densidad de los parásitos y en la mayoría de los casos son leves y pasajeros, pero es posible que la gravedad sea mayor en los pacientes infectados por más de un parásito, especialmente en el caso de la infestación por Loa loa.

Después de la administración de ivermectina, se han descrito casos excepcionales, graves y potencialmente mortales de encefalopatías, concretamente de pacientes gravemente infectados por Loa loa.

Durante el tratamiento de filariosis por *Wuchereria bancrofti*, parece que la intensidad de efectos no deseados no depende de la dosis, pero está relacionada con la densidad microfilarial en sangre.

Después de la administración de ivermectina en pacientes infectados por *Onchocerca volvulus*, las reacciones de hipersensibilidad observadas causadas por la muerte de las microfilarias están relacionadas con las reacciones de Mazzotti.

En estos pacientes, también se han descrito síntomas de sensación anormal en los ojos, edemas en los párpados, uveítis anterior, conjuntivitis, limbitis, queratitis y coriorretinitis o coroiditis. Estas manifestaciones, que pueden ser consecuencia de la enfermedad misma, también han sido ocasionalmente descritas después del tratamiento. Excepcionalmente, fueron graves y, por lo general, remitieron sin que hubiera que administrar un tratamiento corticoesteroide.

En los pacientes que padecían oncocercosis, se registró la aparición de hemorragias conjuntivales.

Después de la ingesta de ivermectina, se han descrito las observaciones relativas a la expulsión del *Ascaris* adulto.

Es posible que, en pacientes con sarna, se haya observado un agravamiento pasajero del prurito al principio del tratamiento.

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado.

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



Reacciones adversas

A continuación, se muestra una clasificación de las reacciones adversas según el tipo de órgano del sistema, su frecuencia en orden decreciente según la gravedad médica.

Tabla de reacciones adversas

La frecuencia se define de la siguiente manera: muy habitual ($\geq 1/10$), habitual (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco habitual (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), excepcional ($< 1/10\,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tipo de órgano del sistema	Habitual	Poco habitual	Raro	Excepcional	Desconocido
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático					Hipereosinofilia, leucocitopenia/anemia pasajera Aumento de las fosfatasas ² ALAT/alcalinas Hematurias Linfadenitis Adenopatías
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilización Reacciones de Mazzotti ²		
Trastornos psiquiátricos			Cambios en el estado mental ¹ Aturdimiento ¹		
Trastornos del sistema nervioso			Dificultad para estar de pie/caminar ¹ Letargo ¹ Encefalopatías		Mareos ² Somnolencia ² Dolores de cabeza ³ Temblores ² Coma ¹ Estupor ¹
Trastornos cardíacos					Taquicardia
Trastornos hepatobiliares					Disfunción hepática Hepatitis aguda Aumento de enzimas hepáticas Hiperbilirubinemia
Trastornos oculares			Hiperemia ocular ¹ Hemorragia subconjuntival ¹		Conjuntivitis Edemas en los párpados Uveitis anterior Conjuntivitis Limbitis Queratitis y coriorretinitis o coroiditis

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



Trastornos auditivos y del laberinto interno					Vértigo ^{2,3}
Trastornos vasculares					Hipotensión ortostática ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínico			Disnea		Tos ³ Molestias respiratorias ³ Dolor de garganta ³
Trastornos gastrointestinales			Incontinencia fecal ¹		Anorexia ^{2,3} Náuseas Dolor abdominal y epigástrico Estreñimiento ² Diarrea ² Vómitos ²
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo				Necrólisis epidérmica tóxica Síndrome de Stevens-Johnson	Sudoración ³ Prurito Erupción urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor de espalda ¹ Dolor de cuello ¹		Mialgia (incluida la mialgia abdominal) ³ Artralgia ³
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios					Dolor testicular, molestias ³
Trastornos metabólicos y nutricionales					Edemas
Infecciones e infestaciones					Expulsión de <i>Ascaris</i>
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración					Astenia ^{2,3} Fiebre ³ Sensación de debilidad ³ Dolor difuso ³ , escalofríos ³

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



Interacciones

No se ha realizado ningún estudio sobre la interacción

Poblaciones especiales

Embarazo

Durante el tratamiento masivo de la oncocercosis, los datos de un número limitado (aproximadamente 300) de mujeres embarazadas no mostraron efectos adversos, tales como anomalías congénitas, abortos espontáneos, mortinatos y mortalidad en menores de un año, que pudieran atribuirse a un tratamiento con ivermectina durante el primer trimestre del embarazo. A día de hoy, no se dispone de otros datos epidemiológicos.

Estudios con animales han mostrado la toxicidad para la función reproductora (véase la sección 5.3). Sin embargo, el valor diagnóstico de estas observaciones no se ha determinado.

La ivermectina tan solo debería usarse en casos estrictamente necesarios.

Lactancia materna

La leche materna contiene menos del 2 % de la dosis de ivermectina administrada.

La seguridad de uso no se ha determinado en recién nacidos. La ivermectina tan solo debe administrarse a las madres lactantes en aquellos casos en los que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el bebé.

Fecundidad

La ivermectina no tuvo efectos adversos en la fecundidad de las ratas cuando se les administró el triple de la dosis humana máxima recomendada de 200 µg/kg (por mg/m²/d).

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Posología

Tratamiento de estrongiloidosis gastrointestinal (anguiluliasis)

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 24	3 mg	--
25 a 35	6 mg	-
36 a 50	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
51 a 65	200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
69 a 79	200 mcg/kg (hasta 15 mg)	1 (9-mg comprimidos)
≥ 80	200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de microfilaremia causada por Wuchereria bancrofti

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



La posología recomendada para la distribución masiva del tratamiento de microfilaremia causada por *Wuchereria bancrofti* es una única dosis oral cada seis meses, diseñada para suministrar aproximadamente entre 150 y 200 µg/kg de peso corporal.

En zonas endémicas en las que el tratamiento solo puede administrarse una vez cada doce meses, la posología recomendada es de entre 300 y 400 µg/kg del peso corporal, con el fin de mantener una supresión adecuada de la microfilaremia en los pacientes que reciben el tratamiento.

Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

PESO CORPORAL (kg)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
15 a 25	3 mg	--	6 mg	--
26 a 44	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
45 a 64	9 mg	1 (9-mg comprimidos)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
65 a 84	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
≥ 85	150 – 200 mcg/kg (hasta 18 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)	150 – 200 mcg/kg (hasta 27 mg)	3 (9-mg comprimidos)

De manera alternativa, si no se dispone de balanzas, es posible determinar la dosis de ivermectina para su uso en campañas de quimioterapia masiva según la altura del paciente como se muestra a continuación:

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



ESTATURA (cm)	DOSIS administrada una vez cada 6 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS	DOSIS administrada una vez cada 12 meses (número de comprimidos de mg (s) de Ivermectina)	NUMERO DE COMPRIMIDOS
90 a 119	3 mg	--	6 mg	--
120 a 140	6 mg	--	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg comprimidos)
141 a 158	9 mg	1 (9-mg tablet)	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
> 158	150 – 200 mcg/kg (hasta 12 mg)	1 (9-mg tablet)	150 – 200 mcg/kg (hasta 24 mg)	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)

Tratamiento de sarna sarcóptica humana

La posología recomendada es una única dosis oral de 200 microgramos de ivermectina por cada kilogramo del peso corporal.

Sarna común:

El restablecimiento solo se considerará definitivo después de cuatro semanas de tratamiento. La persistencia de prurito o de lesiones de raspado no son motivo para la administración de un segundo tratamiento con anterioridad a esta fecha.

La administración de una segunda dosis dentro de un plazo de las dos semanas siguientes a la dosis inicial tan solo debería considerarse en los siguientes casos:

- Cuando aparecen nuevas lesiones específicas
- Cuando la exploración parasitológica revela resultados positivos en esa fecha

Sarna abundante y costrosa:

En estos casos de infección grave, es posible que sea necesario administrar una segunda dosis, una vez transcurridos entre ocho y quince días del tratamiento con ivermectina, y/o administrar un tratamiento tópico concomitante, con el fin de lograr el restablecimiento.

Nota para los pacientes tratados por sarna

Las personas con las que hayan tenido contacto, especialmente las parejas y los miembros de la familia, deberían someterse a un reconocimiento médico lo antes posible y, si fuera necesario, se les debería administrar un tratamiento inmediato para la sarna.

Deberían adoptarse medidas higiénicas de prevención contra una posible reinfección (p. ej.: mantener las uñas de los dedos cortas y limpias) y deberían seguirse atentamente las recomendaciones oficiales respecto de la limpieza de la ropa y de la ropa de cama.

Tratamiento de infecciones virales

La dosis recomendada es una dosis oral única de 600 microgramos de Ivermectina por kg de peso corporal al día durante 5 días. Para una mayor orientación, la dosis apropiada según el peso del paciente es la siguiente:

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



PESO CORPORAL (kg)	DOSIS (mg(s) de Ivermectina) POR DIA	NUMERO DE COMPRIMIDOS POR DIA
15 a 25	9 mg	1 (9-mg comprimidos)
26 a 44	18 mg	2 (9-mg comprimidos) o 1 (18-mg comprimidos)
45 a 64	27 mg	3 (9-mg comprimidos)
65 a 84	36 mg	4 (9-mg comprimidos) o 2 (18-mg comprimidos)
≥ 85	600 mcg/kg (hasta 54 mg)	6 (9-mg comprimidos) o 3 (18-mg comprimidos)

Población pediátrica

La seguridad del medicamento en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 15 kg no se ha determinado en ninguna de las indicaciones.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con ivermectina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años en adelante como para poder determinar si respondían al tratamiento de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otro estudio clínico registrado no ha identificado ninguna diferencia entre la respuesta al tratamiento de las personas de edad avanzada y de los pacientes más jóvenes. En general, el tratamiento en personas de edad avanzada debería ser prudente, ya que este grupo representa la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, así como de enfermedad concomitante y de la administración de un segundo tratamiento farmacológico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto versión 01 de 01/02/2021 allegado mediante radicado 20211019477

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el peticionario solicita nuevas concentraciones de Ivermectina, tabletas de 9 y 18 mg para una nueva indicación: *“También tiene acción antiviral, evitando que algunos virus se multipliquen dentro de las células humanas: Tratamiento de SARS- Cov-2 en estadios tempranos, medios e incluso severos de Covid-19, Prevención de la enfermedad causada (COVID-19).”* Dado que lo presentado no permite desvirtuar lo conceptuado en el Acta No. 05 de 2021 numeral 3.1.12.1 SEM, en el sentido que no hay evidencia robusta para recomendar el uso de Ivermectina para el tratamiento o prevención de COVID-19 y considera que el uso de Ivermectina en pacientes con COVID-19, debe realizarse en el marco de estudios clínicos controlados debidamente tramitados ante el Invima, concepto que va en línea con recientes recomendaciones de OMS, EMA y FDA.

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



Adicionalmente, la Sala no encuentra justificación para recomendar las nuevas concentraciones propuestas, pues no tienen lugar para las indicaciones ya aprobadas, teniendo en cuenta que las concentraciones disponibles suplen las necesidades en las indicaciones aceptadas.

3.1.6.4 NAZIL ADVANCED

Expediente: 20197036
Radicado: 20211021984
Fecha: 10/02/2021
Interesado: LABORATORIOS SOPHIA DE COLOMBIA LTDA

Composición:
Cada ml contiene clorhidrato de nafazolina 0.2mg (0,02%)

Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones

Nazil Ofteno® es un vasoconstrictor tópico para el alivio temporal de la hiperemia debido a irritación ocular menor, protección ante irritación mayor, y alivio temporal de la ardor e irritación debido a la resequedad ocular

Contraindicaciones

Nazil Advace® está contraindicado en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se encuentra contraindicado en la presencia de un ángulo anatómicamente estrecho o en glaucoma de ángulo estrecho. Este producto se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas o en lactancia.

Precauciones y advertencias

Con el uso crónico de vasoconstrictores oftálmicos puede ocurrir un efecto de rebote manifestado como congestión vascular. En caso de sobrepasar la dosis recomendada de este medicamento, la absorción puede ser suficiente para causar una respuesta sistémica vasopresora. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, hipertensión, infección y diabetes.

El uso de nafazolina tópico oftálmico favorece la liberación de gránulos de pigmento del iris, especialmente cuando se administra en altas dosis en pacientes de edad avanzada.

Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como excipiente, puede decolorar las lentes de contacto blandas. Estas deberán quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverán a ponerse hasta pasados 15 minutos después del uso de Nazil Advance. Esta formulación puede ocasionar irritación y ardor transitorios ocasionales.

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



Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Niños: La seguridad y eficacia no han sido establecidas. Sin embargo, el uso de nafazolina solución en niños, especialmente en bebés, puede resultar en depresión del SNC, lo que lleva al coma y marcada reducción de la temperatura corporal.

Adultos mayores: No existe información específica sobre la eficacia y seguridad de la nafazolina oftálmica en este grupo de pacientes.

Reacciones adversas

En el caso de la nafazolina, los efectos adversos a nivel oftálmico son: visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de enrojecimiento, irritación, lagrimeo, midriasis, queratitis puntiforme, escozor transitorio o en la administración inicial. Otros efectos sistémicos son: mareos, somnolencia, excitabilidad, dolor de cabeza, hiperglucemia, náusea, sudoración.

Interacciones

Aquellos pacientes con antecedente de uso de betabloqueadores (propanolol) que utilicen nafazolina de manera concomitante, pueden ser propensos a efectos adversos sistémicos.

La administración concomitante con nafazolina, o el uso de esta dentro de los 21 días posteriores a la suspensión de la ingesta de IMAOs (inhibidores de la amino oxidasa), pueden ocasionar efectos adrenérgicos exagerados o crisis hipertensiva severa. El uso de estos medicamentos en combinación requiere de supervisión, cuidados y ajuste de dosis.

El uso concomitante con maprotilina o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar el efecto vasopresor de la nafazolina.

Vía de administración: Tópica oftálmica.

Dosificación y grupo etario

Instilar 1 a 2 gotas en el saco conjuntival del ojo afectado cada 3 o 4 horas, hasta 4 veces al día.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración,
- Inserto allegado mediante radicado 20211021984

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

Composición: Cada ml contiene clorhidrato de nafazolina 0.2 mg (0,02%)

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



Forma farmacéutica: solución oftálmica

Indicaciones:

Alivio temporal del enrojecimiento ocular debido a irritaciones leves.

Contraindicaciones

Nazil Advance® está contraindicado en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se encuentra contraindicado en la presencia de un ángulo anatómicamente estrecho o en glaucoma de ángulo estrecho.

Este producto se encuentra contraindicado en mujeres embarazadas o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Con el uso crónico de vasoconstrictores oftálmicos puede ocurrir un efecto de rebote manifestado como congestión vascular. En caso de sobrepasar la dosis recomendada de este medicamento, la absorción puede ser suficiente para causar una respuesta sistémica vasopresora. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertiroidismo, hipertensión, infección y diabetes.

El uso de nafazolina tópico oftálmico favorece la liberación de gránulos de pigmento del iris, especialmente cuando se administra en altas dosis en pacientes de edad avanzada.

Este medicamento, por contener cloruro de benzalconio como excipiente, puede decolorar las lentes de contacto blandas. Estas deberán quitarse antes de la aplicación de las gotas y no volverán a ponerse hasta pasados 15 minutos después del uso de Nazil Advance. Esta formulación puede ocasionar irritación y ardor transitorios ocasionales.

Después de la instilación, puede aparecer visión borrosa transitoria, que puede afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

Niños: La seguridad y eficacia no han sido establecidas. Sin embargo, el uso de nafazolina solución en niños, especialmente en bebés, puede resultar en depresión del SNC, lo que lleva al coma y marcada reducción de la temperatura corporal.

Adultos mayores: No existe información específica sobre la eficacia y seguridad de la nafazolina oftálmica en este grupo de pacientes.

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

Reacciones adversas:

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



En el caso de la nafazolina, los efectos adversos a nivel oftálmico son: visión borrosa, aumento de la presión intraocular, aumento de enrojecimiento, irritación, lagrimeo, midriasis, queratitis puntiforme, escozor transitorio o en la administración inicial. Otros efectos sistémicos son: mareos, somnolencia, excitabilidad, dolor de cabeza, hiperglucemia, náusea, sudoración.

Interacciones:

Aquellos pacientes con antecedente de uso de betabloqueadores (propanolol) que utilicen nafazolina de manera concomitante, pueden ser propensos a efectos adversos sistémicos. La administración concomitante con nafazolina, o el uso de esta dentro de los 21 días posteriores a la suspensión de la ingesta de IMAOs (inhibidores de la amino oxidasa), pueden ocasionar efectos adrenérgicos exagerados o crisis hipertensiva severa. El uso de estos medicamentos en combinación requiere de supervisión, cuidados y ajuste de dosis. El uso concomitante con maprotilina o antidepresivos tricíclicos, puede potenciar el efecto vasopresor de la nafazolina.

Vía de administración: Tópica oftálmica.

Dosificación y grupo etario:

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

Norma farmacológica: 11.3.13.0.N.10

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N. 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto a lo aprobado en el presente concepto.

3.1.6.5 VYNDAMAX® 61 MG CÁPSULAS

Expediente: 20197411
Radicado: 20211027680
Fecha: 18/02/2021
Interesado: PFIZER S.A.S.

Composición: Cada cápsula contiene 61 mg de Tafamidis

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

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



Indicaciones:

VYNDAMAX® está indicado para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con cardiomiopatía hereditaria o de tipo natural (wild type).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes de VYNDAMAX®

Advertencias y precauciones:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración de VYNDAMAX® durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando se encuentren bajo la administración de VYNDAMAX®, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con VYNDAMAX®.

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de VYNDAMAX® en pacientes después de un trasplante de órganos

Reacciones adversas

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diaria en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad promedio fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años de edad); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR CM con VYNDAMAX® en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM. La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina de 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con placebo. No se detectaron eventos adversos como una reacción adversa al medicamento relacionada con la administración de VYNDAMAX® en esta población.

Una proporción menor de pacientes tratados con VYNDAMAX® comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM [40 (22,7%), 16 (18,2%), y 51 (28,8%) de tafamidis meglumina de 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina de 20 mg, y grupos placebo, respectivamente.

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el tafamidis no indujo ni inhibió la enzima P450 del citocromo CYP3A4.

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



Los datos in vitro también indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas P450 del citocromo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Además, tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 in vitro, sin embargo basándose en los resultados de inducción clínicos negativos del CYP3A4, se puede decir que la probabilidad de la inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios in vitro indican que es poco probable que tafamidis provoque las interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) de manera sistemática. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis demostró tener un bajo potencial como inhibidor de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P gp) de manera sistemática y en el tubo digestivo (TD), transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), transportador 1 de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE1) y MATE2K, polipéptido 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial de inhibir el flujo del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistemática de los sustratos de este transportador (como el metotrexato, rosuvastatin, imatinib) al consumir una dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, una dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg o una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

Tafamidis podría tener el potencial de inhibir el transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y el OAT3 y puede provocar interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de estos transportadores (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron las evaluaciones de riesgo adicional con base en el valor R ($ABC_i/Adicional = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$) y se determinó que los cambios máximos previstos en ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran menores que el 1,25 para la dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, la dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg y la dosis diaria de tafamidis meglumina de 61 mg, por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores de OAT1 o OAT3 mediante tafamidis provoque interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida de tiroxina

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



o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Miocardopatía amiloidea por transtiretina (ATTR CM)

La dosis recomendada de VYNDAQEL es de tafamidis de 61 mg diarios por vía oral. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

VYNDAQEL no se debe prescribir en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

Ancianos

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años).

Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado. VYNDAQEL no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.

Método de administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse por completo y no debe aplastarse ni cortarse. VYNDAQEL se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe ignorar la dosis que se saltó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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



- Evaluación farmacológica de la Nueva Concentración
- Inserto Versión CDS versión 7.0 de fecha 07 de febrero de 2019, allegado mediante radicado 20211027680
- Información para prescribir Versión CDS versión 7.0 de fecha 07 de febrero de 2019, allegado mediante radicado 20211027680

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

Composición: Cada cápsula contiene 61 mg de Tafamidis

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

VYNDAMAX® está indicado en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos con miocardiopatía (ATTR-CM).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes de VYNDAMAX®

Advertencias y precauciones:

Los estudios en animales han demostrado toxicidad del desarrollo. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No se recomienda la administración de VYNDAMAX® durante el embarazo. Las mujeres con capacidad reproductiva deben utilizar anticonceptivos adecuados cuando se encuentren bajo la administración de VYNDAMAX®, además deben continuar con el uso de anticonceptivos adecuados durante 1 mes luego del término del tratamiento con VYNDAMAX®.

No se ha realizado un estudio en pacientes después de un trasplante de órganos. No se ha establecido la eficacia y seguridad de VYNDAMAX® en pacientes después de un trasplante de órganos

Reacciones adversas:

Los datos de los ensayos clínicos reflejan la exposición de 377 pacientes con ATTR CM a 20 mg u 80 mg (administradas en cuatro cápsulas de 20 mg) de tafamidis meglumina diaria en un promedio de 24,5 meses (entre el día 1 y los 111 meses). La población incluyó pacientes adultos diagnosticados con ATTR CM, la mayoría (aproximadamente el 90%) de estos pacientes tenían un periodo inicial de Clase II o Clase III según la clasificación de NYHA (Asociación de Cardiología de Nueva York). La edad promedio fue de aproximadamente 75 años (entre 46 años y 91 años de edad); una mayoría eran hombres (>90%), y aproximadamente el 82% eran caucásicos.

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



Se evaluaron los eventos adversos en los ensayos clínicos de ATTR CM con **VYNDAMAX®** en un ensayo controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM. La frecuencia de los eventos adversos en pacientes tratados con tafamidis meglumina de 20 mg u 80 mg fue similar y comparable a la de los pacientes tratados con placebo. No se detectaron eventos adversos como una reacción adversa al medicamento relacionada con la administración de **VYNDAMAX®** en esta población.

Una proporción menor de pacientes tratados con **VYNDAMAX®** comparado con los pacientes tratados con placebo suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en el ensayo clínico controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados con ATTR CM [40 (22,7%), 16 (18,2%), y 51 (28,8%) de tafamidis meglumina de 80 mg (administrados como cuatro cápsulas de 20 mg), tafamidis meglumina de 20 mg, y grupos placebo, respectivamente.

Interacciones:

En un estudio clínico con voluntarios sanos, el tafamidis no indujo ni inhibió la enzima P450 del citocromo CYP3A4.

Los datos *in vitro* también indicaron que tafamidis no inhibe significativamente las enzimas P450 del citocromo CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6. Además, tafamidis no indujo el CYP1A2, pero sí indujo el CYP2B6 *in vitro*, sin embargo basándose en los resultados de inducción clínicos negativos del CYP3A4, se puede decir que la probabilidad de la inducción clínica del CYP2B6 es baja.

Los estudios *in vitro* indican que es poco probable que tafamidis provoque las interacciones medicamentosas en concentraciones clínicamente relevantes con sustratos de UDP glucuronosiltransferasas (UGT) de manera sistemática. Tafamidis puede inhibir las actividades intestinales de UGT1A1.

Tafamidis demostró tener un bajo potencial como inhibidor de la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MDR1) (también conocida como glucoproteína P; P gp) de manera sistemática y en el tubo digestivo (TD), transportador 2 de cationes orgánicos (OCT2), transportador 1 de extrusión de toxinas y múltiples fármacos (MATE1) y MATE2K, polipéptido 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1) y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Tafamidis tiene el potencial de inhibir el flujo del transportador BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) y puede aumentar la exposición sistemática de los sustratos de este transportador (como el metotrexato, rosuvastatin, imatinib) al consumir una dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, una dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg o una dosis diaria de tafamidis de 61 mg.

Tafamidis podría tener el potencial de inhibir el transportador 1 de aniones orgánicos (OAT1) y el OAT3 y puede provocar interacciones fármaco-fármaco con los sustratos de

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



estos transportadores (como medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, bumetanida, furosemida, lamivudina, metotrexato, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudina, zalcitabina). Sin embargo, se realizaron las evaluaciones de riesgo adicional con base en el valor R ($ABCi/Adicional = 1 + (C_{máx,u}/K_i)$) y se determinó que los cambios máximos previstos en ABC de los sustratos de OAT1 y OAT3 eran menores que el 1,25 para la dosis diaria de tafamidis meglumina de 20 mg, la dosis diaria de tafamidis meglumina de 80 mg y la dosis diaria de tafamidis meglumina de 61 mg, por lo tanto, no se espera que la inhibición de los transportadores de OAT1 o OAT3 mediante tafamidis provoque interacciones clínicamente significativas.

No se han realizado estudios de interacción que evalúen el efecto de otros medicamentos en tafamidis.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio

Tafamidis puede disminuir las concentraciones séricas de la tiroxina total, sin un acompañamiento del cambio en la tiroxina libre (T4) o la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Es posible que esta observación en los valores totales de tiroxina sea el resultado de la unión reducida de tiroxina o el reemplazo de transtiretina (TTR) debido a la alta afinidad de unión que tiene tafamidis con el receptor de la tiroxina de TTR. No se observaron hallazgos clínicos correspondientes que sean coherentes con la disfunción tiroidea.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Miocardopatía amiloidea por transtiretina (ATTR CM)

La dosis recomendada de **VYNDAMAX®** es de tafamidis de 61 mg diarios por vía oral. **VYNDAMAX®** se puede tomar con o sin alimentos.

Una sola cápsula de tafamidis 61 mg es bioequivalente a la tafamidis meglumina 80 mg (cuatro cápsulas de tafamidis meglumina de 20 mg) y no se puede intercambiar sobre la base de un mg.

Poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

VYNDAMAX® no se debe prescribir en la población pediátrica, ya que la amiloidosis por transtiretina no es una enfermedad presente en esta población.

Ancianos

No es necesario ajustar la posología en los pacientes de la tercera edad (≥ 65 años).

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



Deterioro renal o hepático

No es necesario ajustar la dosis para los pacientes con deterioro renal o deterioro hepático leve a moderado. **VYNDAMAX®** no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático severo.

Método de administración

Administración oral.

La cápsula debe tragarse por completo y no debe aplastarse ni cortarse. **VYNDAMAX®** se puede tomar con o sin alimentos.

Si no se tomó una dosis, el paciente debe tomarla apenas recuerde que debía hacerlo. Si casi es tiempo de la próxima dosis, el paciente debe ignorar la dosis que se saltó y tomar la próxima dosis en el momento programado de manera regular. No se debe duplicar la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacologica: 8.2.7.0.N160

Nota Farmacovigilancia:

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto Versión CDS versión 7.0 de fecha 07 de febrero de 2019 y la IPP Versión CDS versión 7.0 de fecha 07 de febrero de 2019 al presente concepto.

La sala le indica al interesado corregir en la información farmacológica, el nombre del producto **VYNDAMAX®** y reemplazarlo por el nombre solicitado en el trámite de la referencia **VYNDAMAX®**.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 DOMIDE 15 mg

Expediente: 20130203
Radicado: 2017097387 / 20201076354 / 20201197249
Fecha: 26/10/2020
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante: Synthon Chile Ltda – Chile

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



Composición: Cada cápsula contiene 15mg de Lenalidomida

Forma Farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020034223 con el fin de que se revoque su artículo primero y se aprueben los estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el recurso de reposición con radicado 20201197249 presentado contra el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.50., y el anexo No. 20201076354, presentado como alcance y en los cuales el interesado allegó información técnica relevante y su argumentación respectiva, la cual da respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 35 del 26 de noviembre de 2018 SEM numeral 3.1.7.9, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos para el producto Domide® Lenalidomida 15mg cápsula dura, fabricado por Synthon Chile Ltda - Chile, evaluado frente al biolote de Lenalidomida 25mg cápsula dura del mismo fabricante, el cual presenta estudios de bioequivalencia previamente aprobados por la Comisión Revisora en Acta 5 de 2019, numeral 3.1.7.6.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de Aprobación, está condicionada a la presentación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

3.1.7.2 DOMIDE® 10mg cápsulas

Expediente: 20130206
Radicado: 2017097395 / 20201076339 / 20201196433
Fecha: 23/10/2020
Interesado: Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante: Synthon Chile Ltda – Chile

Composición: Cada cápsula contiene 10 mg de Lenalidomida

Forma Farmacéutica: Capsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución 2020034224 con el fin de que se revoque su artículo primero y se aprueben los estudios de bioequivalencia.

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluyendo el recurso de reposición con radicado 20201196433 presentado contra el concepto emitido en Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.49., y el anexo No. 20201076339, presentado como alcance y en los cuales el interesado allegó información técnica relevante y su argumentación respectiva, la cual da respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 35 del 26 de noviembre de 2018 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los perfiles de disolución comparativos para el producto Domide® Lenalidomida 10mg cápsula dura, fabricado por Synthon Chile Ltda - Chile, evaluado frente al biolote de Lenalidomida 25mg cápsula dura del mismo fabricante, el cual presenta estudios de bioequivalencia previamente aprobados por la Comisión Revisora en Acta 5 de 2019, numeral 3.1.7.6.

Tenga en cuenta que con el fin de que el medicamento se administre de la forma más segura posible, la recomendación de Aprobación, está condicionada a la presentación de un plan de gestión de riesgos al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, con miras a fortalecer el Seguimiento post comercialización del producto.

Adicionalmente se deben presentar periódicamente a dicho grupo, informes de seguridad con base en la vigilancia activa de pacientes tratados.

3.1.7.3 BOSUNGIO 100 MG

Expediente: 20192528
Radicado: 20201213575
Fecha: 13/11/2020
Interesado: MSN Labs americas S.A.S
Fabricante: MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Bosotunib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto Bosungio 100mg y 500 mg.

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

- Indicar y justificar por qué no se realizó el estudio en estado postprandial. Lo anterior teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 7.4.3.1: Si el

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



etiquetado del producto de referencia restringe la administración a sujetos en el estado postprandial, el estudio debe realizarse en estas últimas condiciones.

- **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), de la validación bioanalítica.**
- **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. Lo allegado tiene fecha de 2019 y el estudio fue realizado en 2016.**
- **Especificar el tamaño del lote CT1603003A del producto en estudio (producto test) con el que se realizó el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras 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 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.**
- **Lo allegado a partir del folio 1104, no corresponde a proporcionalidad de dosis para la concentración de 100mg, ni a correlación in vivo in vitro.**

3.1.7.4 BOSUNGIO 500 MG

Expediente: 20193417
Radicado: 20201224970
Fecha: 13/11/2020
Interesado: MSN Labs americas S.A.S
Fabricante: MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Bosotunib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios *in vivo* para la aprobación de estudios de bioequivalencia para el producto Bosungio 100mg y 500 mg.

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

- **Lo allegado a partir del folio 1104 son perfiles del producto test de 500mg frente al innovador de 500mg, sin embargo, bosutinib no puede optar a bioexención por el BCS.**

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



Lo allegado no corresponde a proporcionalidad de dosis para la concentración de 500mg.

- Allegar los perfiles por proporcionalidad de dosis conforme a lo establecido en la Resolución 1124 de 2016, numeral 10.3.2.1. frente al biolote y en los pH 1.2, 4.5, 6.8 y al pH de control de calidad.
- Allegar la validación de los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis a pH 1.2, 4.5, 6.8 y al pH de control de calidad, con el 20% de los respectivos soportes instrumentales.
- Allegar los certificados de análisis de calidad tanto del biolote como del producto de la concentración de 500mg.

3.1.7.5 PREGABYAL 75 MG

Expediente: 20090934
Radicado: 20201212700
Fecha: 13/11/2020
Interesado: Kern Pharma S.L.
Fabricante: Kern Pharma S.L.

Composición: Cada capsula dura contiene 75 mg de pregabalina.

Forma farmacéutica: Capsula dura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Estudios de 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:

Aclarar la solicitud, en el sentido de indicar si es solo para la concentración de 75mg.

Para el estudio *in vivo*:

- Allegar el 20% de los cromatogramas obtenidos en el estudio y 20% de los obtenidos en la validación de la metodología analítica.
- Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio tanto para la fase analítica como la fase clínica 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.

Para la proporcionalidad de dosis:

- Allegar la validación de la metodología analítica a pH: 1.2, 4.5 y 6.8, incluyendo los datos primarios y el protocolo.
- Allegar el 20% de los cromatogramas de los perfiles y 20% de los obtenidos en la validación de la metodología analítica.

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



3.1.7.6 GOVOLYX® GOSERELINA 3,6MG IMPLANTE

Expediente: 20189598
Radicado: 20201178724
Fecha: 01/10/2020
Interesado: Europharma Colombia S.A.S
Fabricante: AMW GmbH

Composición: Implante Goserelina 3,6mg

Forma farmacéutica: Implante

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

- **Allegar el estudio de Bioequivalencia frente al innovador (Zoladex de Astrazeneca), conforme lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y la guía para el producto específico de la FDA. Se recuerda que no es aceptable la comparación frente a datos de literatura (folio 312).**
- **Allegar los certificados de análisis de los productos de estudio (test y referencia).**
- **Allegar la validación de la metodología analítica del estudio de Bioequivalencia frente al innovador.**

3.1.7.7 GOVOLYX® GOSERELINA 10,8 MG IMPLANTE

Expediente: 20189680
Radicado: 20201179605
Fecha: 02/10/2020
Interesado: Europharma Colombia S.A.S
Fabricante: AMW GmbH

Composición: Implante Goserelina 10,8mg

Forma farmacéutica: Implante

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

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



- Allegar el estudio de Bioequivalencia frente al innovador (Zoladex de Astrazeneca), conforme lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y la guía para el producto específico de la FDA. Se recuerda que no es aceptable la comparación frente a datos de literatura (folio 312).
- Allegar los certificados de análisis de los productos de estudio (test y referencia).
- Allegar la validación de la metodología analítica del estudio de Bioequivalencia frente al innovador.

3.1.7.8 BUPRENORFINA 70 MCG/H

Expediente: 20154117
Radicado: 20181233469 /20201185550
Fecha: 09/10/2020
Interesado: Sandoz GmbH - Austria
Fabricante: HEXAL AG

Composición: Cada parche libera Buprenorfina 70 mcg/h

Forma farmacéutica: Parche transdermico

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos en acta 05 de 2019 numeral 3.1.7.16. para continuar con la solicitud de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de Bioequivalencia por cuanto no se dio respuesta satisfactoria a los requerimientos del Acta 05 de 2019, numeral 3.1.7.16.

Lo anterior, debido a que, de acuerdo con lo indicado en la respuesta auto, el proceso de fabricación es diferente entre el producto con el cual se realizó el estudio (sistema de parches separados) y el producto solicitado (parche integrado). Por lo tanto, no se da cumplimiento a lo establecido en el numeral 7.3.1. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016: **"El producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto. Por lo tanto, no sólo la composición y características de calidad (incluyendo la estabilidad), sino también los métodos de fabricación (incluyendo equipos y procedimientos) deben ser los mismos que los que se utilizará en los futuros ciclos de producción de rutina. Los productos deben ser fabricados siguiendo las normas de BPM. Se deben presentar los resultados de control de lote (certificado de análisis de lote), número de lote, fecha de fabricación y la fecha de caducidad del producto multifuente."**

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



Adicionalmente, no se allegó información alguna al requerimiento relacionado con los soportes de los países en los cuales el producto se encuentra comercializado (folio 195 de la respuesta auto).

3.1.7.9 METFORVITAE 500MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente: 20195366
Radicado: 20201254886
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Galeniucum Health Colombia S.A.S
Fabricante: S.A.G Manufacturing S.L. U

Composición: cada tableta recubierta contiene metformina 500mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

- **Allegar la información respecto a la potencia estadística obtenida con el estudio.**
- **Indicar y justificar si se administró solución de glucosa después de la administraron de los productos de estudio.**
- **Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación de la metodología bioanalítica.**
- **Allegar CVL o CPP de los países de referencia para Colombia, en donde se comercializa el producto.**
- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079, diligenciado en formato Word.**

3.1.7.10 METFORVITAE 1000MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente: 20195408
Radicado: 20201255043
Fecha: 30/12/2020
Interesado: Galeniucum Health Colombia S.A.S
Fabricante: S.A.G Manufacturing S.L. U

Composición: cada tableta recubierta contiene metformina 1000mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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 estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

- **Allegar el estudio de Bioequivalencia para la concentración de 1000 mg, realizado conforme a los lineamientos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Lo allegado en el radicado 2017187388, que mencionan en el presente trámite, corresponde a la evaluación de la concentración de 850mg.**

3.1.7.11 RIVAROXABAN 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20191925

Radicado: 20201205939

Fecha: 05/11/2020

Interesado: Novartis de Colombia S.A

Fabricante: OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS COMPANY LLC

Composición: cada tableta recubierta contiene Rivaroxaban 10mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) Código: ASS-RSA-FM079 con la información correspondiente al estudio in vivo para el producto Ribaroxaban 10mg.**
- **Allegar el certificado de BPM del laboratorio fabricante donde se evidencia ue estaba aprobado pr un aencia reguladora reconocida por el Invima.**
- **Aclarar la integración del cromatograma del folio 1250 con la siguiente identificación ID: S 37P2 05.50 Hr Descripción M18; por cuanto se ve modificada.**
- **Allegar cromatogramas que corresponda a las muestras de los voluntarios 28 a 54.**
- **Allegar tabulado las razones de los voluntarios que no terminaron el estudio.**

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



3.1.7.12 RIVAROXABAN 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20192388
Radicado: 20201211995
Fecha: 12/11/2020
Interesado: Novartis de Colombia S.A
Fabricante: OMAN PHARMACEUTICAL PRODUCTS COMPANY LLC

Composición: cada tableta recubierta contiene Rivaroxaban 20mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para la obtención de registro sanitario.

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

- **Allegar para cada concentración de los productos Ribaroxaban 20mg y 15mg el Formato de presentación y evaluación de estudios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE) Código: ASS-RSA-FM079, con la información correcta por cuanto relacionan un expediente que no aplica para la solicitud de este trámite. Adicional, aclarar por qué si el producto Rivaroxaban 20mg no tiene registro Sanitario aprobado en la carta de solicitud coloca en renovación.**
- **Cuál es el coeficiente de variación utilizado para el cálculo del número de participantes, los 22 participantes se consideran un número reducido Debe allegar soporte bibliográfico indexado que justifique este número de participantes.**
- **Aclarar en cuales procesos del producto farmacéutico participa el acondicionador.**
- **Allegar el certificado de BPM del laboratorio fabricante Oman Pharmaceutical Products Company LLC con domicilio en Oman, este certificado debe ser emitido por el Invima o agencia reguladora reconocida por este instituto.**
- **Aclarar por qué no presenta estudio para la vía nasogástrica teniendo en cuenta la guía de la FDA para el producto rivaroxaban y el prospecto del producto innovador la contemplan.**
- **En qué países se comercializan los productos presentados en la solicitud.**

Para los perfiles de disolución presentados para los productos Ribaroxaban 15mg y 20mg

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



- Los perfiles de disolución de los productos Ribaroxaban tabletas de 20mg y 15 mg a pH 4.5 deben ser desarrollados en ausencia de laurilsulfato de sodio en cumplimiento al numeral 10.6 de la Resolución 1124 de 2016, los perfiles deben ser allegados a pH 4,5, 6,8 y 7,7 en ausencia de lauril sulfato de sodio y con la validación completa, la validación debe ser realizada con el número de muestras establecidas para la realización de cada prueba (no presentar resultados consolidados).
- Allegar cromatogramas correspondientes al 80% del total obtenido en la validación y desarrollo de los perfiles de disolución estos deben contener información que permita trazabilidad como es identificación de las muestras, fechas, volumen de inyección, etc.
- Aclarar cómo garantizan los volúmenes finales de las soluciones preparadas numeral en los numerales 8.7.1 y 8.7.2 (folio 2636), composición del diluyente y del medio de disolución de acuerdo a la características de los mismos al ser mezclados por cuanto no se evidencia en la validación, tenga en cuenta que en la validación se debe evidenciar los comportamientos de cada solución en el desarrollo de la técnica.
- Aclarar la preparación de las soluciones del literal C del numeral 8.7.3. y de la tabla 2 (folio 2638) explicar cual es el sentido de esta mezcla donde van dos soluciones que contienen el principio activo de interés, tenga en cuenta que debe ser soportado dentro de la validación.

3.1.7.13 KOPODEX 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente: 20015567
Radicado: 20191192136 / 20201235665
Fecha: 09/12/2020
Interesado: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.
Fabricante: LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene Levetiracetam 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011013 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 numeral 3.1.7.15, con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de bioexención 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. 05 de 2020 SEM numeral 3.1.7.15, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención del producto KOPODEX® 1000mg levetiracetam, tableta recubierta de liberación inmediata, elaborado por Laboratorios Synthesis S.A.S., de

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



Colombia, comparado frente al producto de referencia KEPPRA® 1000mg levetiracetam, tableta recubierta de liberación inmediata, fabricado por UCB Pharma S.A.S., de Belgica.

3.1.7.14 JANUMET XR 50/1000MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente: 20068049
Radicado: 20191121226 / 20201171512
Fecha: 23/09/2020
Interesado: MSD Colombia S.A.S.
Fabricante: MSD International GmbH.

Composición: Cada Cada tableta contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 50 mg de Sitagliptina Base

Forma farmacéutica: Tableta recubierta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006969 emitido mediante Acta No. 10 de 2020 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 a los requerimientos emitidos mediante Acta 26 de 2019 N° 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioexención para el fabricante adicional del producto JANUMET® XR 50/1000mg tableta recubierta de liberación prolongada (Sitagliptina 50mg/Metformina 1000mg), elaborado por MSD International GmbH - Las Piedras (Puerto Rico), comparado frente al producto de referencia JANUMET® XR 50/1000mg tableta recubierta de liberación prolongada (Sitagliptina 50mg/Metformina 1000mg), fabricado por MSD International GmbH LLC – Arecibo (Puerto Rico).

3.1.7.15 GALANVITAE® SR 8MG (GALANTAMINA)

Expediente: 20156179
Radicado: 20181261914 / 20201158363 / 20211030354 / 20211034875
Fecha: 07/09/2020
Interesado: European Pharma Solution S.A.S.
Fabricante: Pharmathen International S.A.

Composición:
Cada capsula dura de liberación prolongada contiene 8 mg de Galantamina

Forma Farmaceutica: capsula dura de liberación prolongada

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. 2020007207 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 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. 7 de 2019 SEM numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos - SEM de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia in vivo para el producto GALANVITAE® SR 8 MG (GALANTAMINA) fabricado por PHARMATEN INTERNATIONAL S.A. con domicilio en SAPES INDUSTRIAL PARK BLOCK 5, 69300 RODOPI GREECE, frente el producto de referencia REMINYL XR 8 MG de JANSSEN-CILAG SPA, ITALY.

Así mismo, la SEM recomienda aprobar los perfiles de disolución para el producto GALANVITAE® SR 16 MG (GALANTAMINA) cápsulas duras de liberación prolongada fabricado por PHARMATEN INTERNATIONAL S.A. con domicilio en SAPES INDUSTRIAL PARK BLOCK 5, 69300 RODOPI GREECE

3.1.7.16 BUPRION XL 150 MG TABLETA DE LIBERACION EXTENDIDA

Expediente: 20192416
Radicado: 20201212475
Fecha: 12/11/2020
Interesado: Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante: Eurofarma Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta de liberación extendida contiene bupropion 150mg

Forma farmacéutica: tableta de liberación extendida

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

- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado completamente en formato Word.**
- **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto CLORHIDRATO DE BUPROPIONA 150 mg Tableta de liberación prolongada e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000**

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



unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

- **Aclarar la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto test con el que se desarrolló el estudio de Bioequivalencia.** Lo anterior teniendo en cuenta que no se proporcionó esta información en el formato de presentación de información del estudio de Bioequivalencia allegado, según se evidencia en el folio 13. Tenga en cuenta que el producto de prueba debe ser igual producto farmacéutico que se presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- **Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.**
- **Aclarar la fecha de aprobación del protocolo de los estudios en ayunas y comidas por parte del comité de ética.** Se evidenció en plataforma Brasil que el protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación el 17/12/2018. Sin embargo, en el estudio allegado aparece que es el 27/03/2018.
- **Allegar formato de reporte de casos de los participantes que presentaron reacciones adversas de intensidad moderada en los estudios de ayunas y comida.** Adicionalmente, justificar el seguimiento realizado a estos participantes por parte del investigador principal.

3.1.7.17 DESVENLAFAXINA 50 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente: 20073636
Radicado: 20201213026
Fecha: 13/11/2020
Interesado: WINTHROP PHARMACEUTICALS DE COLOMBIA S.A.
Fabricante: SANOFI AVENTIS DE COLOMBIA S.A

Composición: cada tableta de liberación prolonga contiene Desvenlafaxina succinato monohidrato 75,840mg equivalente a desvenlafaxina 50mg

Forma farmacéutica:

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

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



- **Allegar estudio en estado estacionario** teniendo en cuenta que la ficha técnica del producto innovador indica en el estado estacionario, la acumulación de dosis múltiple de desvenlafaxina es lineal y predecible a partir del perfil farmacocinético de dosis única. Lo anterior teniendo en cuenta lo establecido en el numeral 7.1.3 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016). En dado caso que el interesado considere que no es necesario este estudio, deberá allegar los soportes que lo justifiquen.
- **Allegar datos *in vitro*** del producto de estudio que soporten el efecto dose dumping de este medicamento cuando se toma con alcohol.
- **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)**, Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado en formato Word.
- **Especificar el tamaño de lote** con el que se realizó el estudio *in vivo* (ayuna y comidas) del producto DESVENLAFAXINA 50 mg comprimidos de liberación prolongada e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio *in vitro* y/o datos *in vivo*, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- **Aclarar la fecha de aprobación del protocolo de los estudios en ayunas y comidas** por parte del comité de ética. Se evidenció en plataforma Brasil que el protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación el 08/11/2018 (ayuna) y 05/11/2018 (comidas). Sin embargo en el estudio allegado (folios 1462 y 4048) aparece que es el 26/06/2014 (ayuna) 28/03/2014 (comidas).
- **Dado que el estudio se desarrolló en el año 2014**, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
- **Justificar por qué el estudio en ayunas (código: JPJ56/13) fue truncado a 48 horas y no a 72 horas**, como se realizó para el estudio en condición postprandial.
- **Allegar las respectivas firmas de aprobación del informe de validación bioanalítico de desvenlafaxina** allegado en el trámite.

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



- **Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.**

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 HIRUDOID® GEL 0,3 g.

Expediente: 76548

Radicado: 20201153342

Fecha: 01/09/2020

Interesado: DEUTSCHE PHARMA S.A.C / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 100 g de gel contienen: Poliéster mucopolisacárido del ácido sulfúrico (organo heparinoide luitpold) equivalente a 25000 UI (determinadas mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA))

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes. no aplicar en mucosas ni heridas abiertas.

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para el producto de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentración mencionada.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser únicamente así, por cuanto el Traumatismo por impacto corresponde a una indicación no aprobada:

Posología y grupo etario:

Aplicar una capa delgada del producto sobre la piel de la zona afectada 2 a 3 veces al día. La duración del tratamiento es generalmente de hasta 2 semanas en caso de inflamación de las venas superficiales.

Por lo general, es necesario administrar 3 a 5 cm de gel, dependiendo del tamaño de la zona a tratada. No aplicar debajo de vendas.

Se debe lavar las manos después de cada aplicación, a fin de evitar un contacto involuntario con ojos y mucosas.

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



Niños menores de 18 años: no utilizar sin supervisión médica.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto Versión HID0300GIE0918(V-2) en cuanto a:

- **Indicaciones, en el sentido de modificarlas estrictamente a las aprobadas para el registro sanitario del producto en mención y conceptuadas mediante Acta No. 28 de 2014 numeral 3.10.3 SEMPB y Acta No. 40 de 2013 numeral 3.5.1 SEMPB, así: “Coadyudante en el tratamiento sintomático de las várices”**
- **Advertencias y precauciones, en el sentido de adicionar la siguiente información de seguridad relevante para el producto de la referencia:**

Solo para uso externo y sobre piel intacta.

No utilizar en zonas muy extensas de la piel.

Se debe evitar el contacto con los ojos o mucosas, así como en úlceras y heridas abiertas o infectadas.

Este medicamento debe utilizarse en menores de 18 años bajo supervisión médica.

Si los síntomas empeoran o persisten después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

El tratamiento de compresión es la medida terapéutica primaria para la inflamación de las venas superficiales en las extremidades inferiores.

- **Posología, de acuerdo con lo indicado en el presente concepto.**

3.1.9.2 ENTEROCAPS® 250MG CAPSULAS DURAS

Expediente: 20027556

Radicado: 20211025916

Fecha: 16/02/2021

Interesado: ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA SAS

Composición: Cada capsula dura contiene vancomicina clorhidrato 250mg equivalente a no menos de 262500 UI de vancomicina

Forma farmacéutica: capsula dura

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de ciertos tipos de inflamación del intestino:

- enterocolitis pseudomembranosa (ej: debido a clostridium difficile) asociado a antibióticos.
- enterocolitis estafilocócica.
- para otras infecciones, la administración de vancomicina oral no es efectiva ya que ésta no se absorbe en el tracto gastrointestinal en algún grado significativo.

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



Contraindicaciones

No debe ser usado en casos de hipersensibilidad conocida a la vancomicina o alguno de sus excipientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En pacientes con inflamación extensa de la mucosa intestinal, hay posibilidad de que los niveles séricos puedan aumentar significativamente después de dosis orales repetidas, particularmente si hay daño en la función renal. Por ello es útil determinar los niveles séricos de vancomicina en tales pacientes. La función renal debe ser monitoreada en estos pacientes. También es necesario monitorear la función auditiva en aquellos pacientes con disfunción auditiva preexistente

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 indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión Enero 2021 allegada mediante radicado 20211025916

Nuevas indicaciones

ENTEROCAPS® 250 MG está indicado en pacientes mayores de 12 años de edad para el tratamiento de Clostridium Difficile (CDI)

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

Nueva dosificación

Adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad.

La dosis recomendada de Vancomicina es 125 mg cada 6 horas por 10 días para el primer episodio no severo de CDI. Esta dosis puede ser incrementada a 500 mg cada 6 horas por 10 días en caso de una enfermedad severa o complicada. La dosis máxima diaria no debe exceder 2g.

En pacientes con múltiples recurrencias, se puede considerar tratar el episodio actual de CDI con Vancomicina, 125 mg cuatro veces diarias por 10 días seguido por una disminución de la dosis, e.j., disminuyéndose gradualmente hasta 125 mg por día o un régimen de pulso, e.j. 125-500 mg/día cada 2-3 días por al menos 3 semanas.

ENTEROCAPS® 250 mg debe ser tomada de acuerdo al programa de dosificación anterior. ENTEROCAPS® 125 mg y Vancomicina como polvo (sustancia seca) también están disponibles

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



para otras dosis.

La duración del tratamiento con vancomicina puede necesitar adaptarse al curso clínico individual de los pacientes. Siempre que sea posible, el antibacteriano sospechoso de haber causado CDI debe suspenderse. Se debe instituir un reemplazo adecuado de líquidos y electrolitos.

Debe establecerse monitorear las concentraciones séricas de vancomicina luego de la administración oral en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

Población especial

Insuficiencia renal

Debido a la muy baja absorción sistémica, el ajuste de dosis es poco probable, a menos que pueda producirse una absorción oral sustancial en caso de trastornos inflamatorios intestinales o colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*

Población pediátrica

Vancomicina cápsulas no es apropiado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad o para adolescentes que no puedan tragar. Por debajo de los 12 años, se debe usar una formulación apropiada para la edad.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Nuevas precauciones o advertencias

Uso Oral únicamente

Esta preparación es para uso oral únicamente y no es absorbido sistemáticamente. La administración oral de Vancomicina cápsulas no es efectiva para otros tipos de infección.

Absorción sistémica potencial

La absorción puede aumentar en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*. Estos pacientes pueden tener riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente si hay un impedimento renal concomitante. Cuanto mayor es la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar las reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de vancomicina. Se debe realizar un monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal.

Reacción adversa cutánea severa (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas severa (SCARs) incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que puede ser peligrosa para la vida o fatal, se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina

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



La mayoría de estas reacciones ocurrieron a pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar la vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una SCAR con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

Nefrotoxicidad

La monitorización en serie de la función renal debe realizarse cuando se trata a pacientes con disfunción renal subyacente o pacientes que reciben terapia concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Las pruebas en serie de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que reciben terapia concomitante con un agente ototóxico como un aminoglucósido.

Interacciones farmacológicas con agentes anti-motilidad e inhibidores de la bomba de protones
Se deben evitar los agentes anti-motilidad y se debe reconsiderar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

El uso prolongado de vancomicina puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas adecuadas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad y embarazo

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción. No hay o existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Vancomicina en mujeres embarazadas.

Lactancia

La vancomicina se excreta en la leche humana. Se pueden producir alteraciones de la flora intestinal con diarrea, colonización por hongos similares a levaduras, así como una posible sensibilización en el lactante amamantado. Sin embargo, Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg solo debe administrarse a mujeres embarazadas en casos de absoluta necesidad. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para las mujeres.

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



Efectos en la habilidad para conducir o usar máquinas

La influencia de ENTEROCAPS® 250 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La absorción de vancomicina desde el tracto gastrointestinal es despreciable. Sin embargo, en inflamación severa de la mucosa del tracto gastrointestinal, especialmente en combinación con insuficiencia renal, pueden aparecer efectos secundarios que ocurren cuando la vancomicina se administra por vía parenteral.

Por lo tanto, se incluyen las reacciones adversas mencionada a continuación y las frecuencias relacionadas con la administración parenteral de vancomicina.

Cuando vancomicina se administra por vía parenteral, las reacciones adversas más común son flebitis, reacciones pseudoalérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome del cuello rojo") en relación con una infusión intravenosa demasiado rápida de vancomicina.

Reacción adversa cutánea severa (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (SJS) necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando la siguiente convención de MedDRA y la base de datos de sistema de clasificación de órganos:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos

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



Frecuencia	Reacción adversa
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitosis, pancitopenia.
Desórdenes del sistema inmune	
Raro	Reacción de hipersensibilidad, reacción de anafilaxia.
Desórdenes del oído y del laberinto	
No común	Pérdida auditiva transitoria o permanente.
Raro	Vértigo, tinnitus, mareos.
Desórdenes cardiacos	
Muy raro	Paro cardiaco
Desórdenes vasculares	

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



Común	Disminución de la presión arterial.
Raro	Vasculitis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Disnea, estridor
Desórdenes Gastrointestinales	
Raro	Nausea
Muy raro	Enterocolitis pseudomembranosa
Desconocida	Vomito, diarrea
Desórdenes del tejido subcutánea y piel	
Común	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome de cuello rojo"), exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria.
Muy raro	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis ampollosa IgA lineal, necrólisis epidérmica tóxica (TEN).
Desconocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), AGEP (pustulosis exantemática generalizada aguda)
Desórdenes renal y urinario	
Común	Insuficiencia renal manifestada principalmente por aumento de creatinina sérica y urea sérica
Raro	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda
Desconocido	Necrosis tubular aguda
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Común	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la

	cara.
Raro	Fiebre por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda

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



Descripción de reacciones adversas a medicamentos seleccionadas

La neutropenia reversible usualmente comienza una semana o más después del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de más de 25 g.

La vancomicina intravenosa debe infundirse lentamente. Durante o poco después de la infusión rápida, pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidas sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. La necrosis puede ocurrir después de la inyección intramuscular.

Tinnitus, posiblemente antes del inicio de sordera, debe considerarse como una indicación para suspender el tratamiento.

La ototoxicidad se ha informado principalmente en pacientes que recibieron dosis altas, o en aquellos en tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como el aminoglucósido, o en quienes tuvieron una reducción preexistente en la función renal o de la audición.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Precaución: En pacientes con infecciones intestinales inflamatorias, los niveles séricos pueden aumentar significativamente después de recibir Vancomicina, particularmente si hay daño en la función renal concomitantemente. En estos casos las interacciones ocurren después de infusiones intravenosas.

La función renal debe ser monitoreada cuando se co-administra otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Si otros medicamentos potencialmente ototóxicos son co-administrados, puede estar indicada la monitorización de la función auditiva.

La administración parenteral concomitante de Vancomicina y anestésicos ha resultado en eritema y enrojecimiento de la piel. (reacción similar a la histamina).

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:

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



Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

Nuevas advertencias y precauciones:

Uso Oral únicamente

Esta preparación es para uso oral únicamente y no es absorbido sistemáticamente. La administración oral de Vancomicina cápsulas no es efectiva para otros tipos de infección.

Absorción sistémica potencial

La absorción puede aumentar en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal o colitis pseudomembranosa inducida por Clostridium difficile. Estos pacientes pueden tener riesgo para el desarrollo de reacciones adversas, especialmente si hay un impedimento renal concomitante. Cuanto mayor es la insuficiencia renal, mayor es el riesgo de desarrollar las reacciones adversas asociadas con la administración parenteral de vancomicina. Se debe realizar un monitoreo de las concentraciones séricas de vancomicina en pacientes con trastornos inflamatorios de la mucosa intestinal.

Reacción adversa cutánea severa (SCARs)

Las reacciones adversas cutáneas severa (SCARs) incluyen síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), que puede ser peligrosa para la vida o fatal, se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina. La mayoría de estas reacciones ocurrieron a pocos días y hasta ocho semanas después de comenzar el tratamiento con vancomicina.

En el momento de la prescripción, los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar la vancomicina inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una SCAR con el uso de vancomicina, no se debe reiniciar el tratamiento con vancomicina en ningún momento.

Nefrotoxicidad

La monitorización en serie de la función renal debe realizarse cuando se trata a pacientes con disfunción renal subyacente o pacientes que reciben terapia concomitante con un aminoglucósido u otros fármacos nefrotóxicos.

Ototoxicidad

Las pruebas en serie de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad en pacientes con pérdida auditiva subyacente o que reciben terapia concomitante con un agente ototóxico como un aminoglucósido.

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



Interacciones farmacológicas con agentes anti-motilidad e inhibidores de la bomba de protones

Se deben evitar los agentes anti-motilidad y se debe reconsiderar el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

El uso prolongado de vancomicina puede provocar el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si se produce una sobreinfección durante la terapia, se deben tomar las medidas adecuadas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad y embarazo

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción. No hay o existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Vancomicina en mujeres embarazadas.

Lactancia

La vancomicina se excreta en la leche humana. Se pueden producir alteraciones de la flora intestinal con diarrea, colonización por hongos similares a levaduras, así como una posible sensibilización en el lactante amamantado. Sin embargo, Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg solo debe administrarse a mujeres embarazadas en casos de absoluta necesidad. Se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia Vancomicina ENTEROCAPS® 250 mg teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para las mujeres.

Efectos en la habilidad para conducir o usar máquinas

La influencia de ENTEROCAPS® 250 mg sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La absorción de vancomicina desde el tracto gastrointestinal es despreciable. Sin embargo, en inflamación severa de la mucosa del tracto gastrointestinal, especialmente en combinación con insuficiencia renal, pueden aparecer efectos secundarios que ocurren cuando la vancomicina se administra por vía parenteral.

Por lo tanto, se incluyen las reacciones adversas mencionada a continuación y las frecuencias relacionadas con la administración parenteral de vancomicina.

Cuando vancomicina se administra por vía parenteral, las reacciones adversas más común son flebitis, reacciones pseudoalérgicas y enrojecimiento de la parte superior del cuerpo

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



(“síndrome del cuello rojo”) en relación con una infusión intravenosa demasiado rápida de vancomicina.

Reacción adversa cutánea severa (SCARs), incluyendo síndrome de Stevens- Johnson (SJS) necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), se han reportado en asociación con el tratamiento con vancomicina

Lista tabulada de reacciones adversas

Dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen utilizando la siguiente convención de MedDRA y la base de datos de sistema de clasificación de órganos:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

No común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos

Frecuencia	Reacción adversa
Desórdenes de la sangre y del sistema linfático	
Raro	Neutropenia reversible, agranulocitosis, eosinofilia, trombocitosis, pancitopenia.
Desórdenes del sistema inmune	
Raro	Reacción de hipersensibilidad, reacción de anafilaxia.
Desórdenes del oído y del laberinto	
No común	Pérdida auditiva transitoria o permanente.
Raro	Vértigo, tinnitus, mareos.
Desórdenes cardíacos	
Muy raro	Paro cardíaco
Desórdenes vasculares	

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



Común	Disminución de la presión arterial.
Raro	Vasculitis
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales	
Común	Disnea, estridor
Desórdenes Gastrointestinales	
Raro	Nausea
Muy raro	Enterocolitis pseudomembranosa
Desconocida	Vomito, diarrea
Desórdenes del tejido subcutánea y piel	
Común	Enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("síndrome de cuello rojo"), exantema e inflamación de las mucosas, prurito, urticaria.
Muy raro	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, dermatosis ampollosa IgA lineal, necrólisis epidérmica tóxica (TEN).
Desconocida	Eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), AGEP (pustulosis exantemática generalizada aguda)
Desórdenes renal y urinario	
Común	Insuficiencia renal manifestada principalmente por aumento de creatinina sérica y urea sérica
Raro	Nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda
Desconocido	Necrosis tubular aguda
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Común	Flebitis, enrojecimiento de la parte superior del cuerpo y la

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



	cara.
Raro	Fiebre por fármacos, escalofríos, dolor y espasmo muscular de los músculos del pecho y la espalda

Descripción de reacciones adversas a medicamentos seleccionadas

La neutropenia reversible usualmente comienza una semana o más después del inicio de la terapia intravenosa o después de una dosis total de más de 25 g.

La vancomicina intravenosa debe infundirse lentamente. Durante o poco después de la infusión rápida, pueden producirse reacciones anafilácticas/anafilactoides, incluidas sibilancias. Las reacciones disminuyen cuando se detiene la administración, generalmente entre 20 minutos y 2 horas. La necrosis puede ocurrir después de la inyección intramuscular.

Tinnitus, posiblemente antes del inicio de sordera, debe considerarse como una indicación para suspender el tratamiento.

La ototoxicidad se ha informado principalmente en pacientes que recibieron dosis altas, o en aquellos en tratamiento concomitante con otro medicamento ototóxico como el aminoglucósido, o en quienes tuvieron una reducción preexistente en la función renal o de la audición.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Precaución: En pacientes con infecciones intestinales inflamatorias, los niveles séricos pueden aumentar significativamente después de recibir Vancomicina, particularmente si hay daño en la función renal concomitantemente. En estos casos las interacciones ocurren después de infusiones intravenosas.

La función renal debe ser monitoreada cuando se co-administra otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos. Si otros medicamentos potencialmente ototóxicos son co-administrados, puede estar indicada la monitorización de la función auditiva.

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



La administración parenteral concomitante de Vancomicina y anestésicos ha resultado en eritema y enrojecimiento de la piel. (reacción similar a la histamina).

La Sala considera que el interesado debe corregir lo concerniente a dosificación de 125 mg o justificar el esquema posológico para esta concentración, teniendo en cuenta que el producto de la referencia es de 250 mg en cápsula dura.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Allegar la Información para prescribir para evaluación.

**3.1.9.3 ADORLAN® TABLETAS
ADORLAN® FORTE**

Expediente : 20011990 / 20121750
Radicado : 20191177118 / 20191176107
Fecha : 17/02/2021
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene tramadol clorhidrato 25 mg, diclofenaco sódico 25 mg.

Cada tableta contiene 50mg de Tramadol Clohidrato, 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo.

Contraindicaciones:

En casos de hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o a cualquiera de los excipientes. En casos de intoxicación aguda con alcohol, medicamentos hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la mao o que los hayan tomado dentro del periodo de los últimos 14 días. En pacientes con epilepsia no controlada adecuadamente con tratamiento. En pacientes con un historial de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otros aines. En pacientes con recurrencia existente o previa de úlceras pépticas o hemorragia (por lo menos dos episodios distintos de ulceración comprobada o hemorragia) en pacientes con un historial de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionada con el tratamiento previo con aines. En pacientes con hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias activas. En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave. Durante el último trimestre del embarazo.

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



Precauciones y advertencias:

Precauciones:

Para prevenir una sobredosis, no se debe coadministrar otros medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos y gente joven mayor de 16 años, la dosis total de diclofenaco no debe exceder 200 mg/día, lo que resulta para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/ día. Adorlan® sólo podrá usarse con precauciones especiales en pacientes dependientes de opioides, pacientes con traumatismo craneoencefálico, shock, un nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o función respiratoria, aumento de la presión intracraneal. En pacientes sensibles a los opioides, Adorlan® sólo deberá usarse con precaución. Los efectos secundarios pueden disminuir administrando la dosis efectiva más baja durante el periodo más corto necesario para el manejo de los síntomas. En pacientes de edad avanzada, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con Aines (como diclofenaco sódico presente en Adorlan®) es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal, en algunos casos con resultados fatales. En pacientes con un historial de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn), los Aines sólo deberán ser utilizados con precaución, ya que la condición del paciente puede deteriorarse.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica y/o cerebrovascular sólo deberán ser tratados con diclofenaco después de una cuidadosa consideración.

Se deberán hacer consideraciones similares antes de iniciar un tratamiento de largo plazo en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (e.g. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

La vigilancia médica detallada es imperativa en pacientes que sufran de insuficiencia severa de la función hepática.

Si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos consistentes con el desarrollo de la enfermedad hepática o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, sarpullido), Adorlan® deberá ser discontinuado. Puede ocurrir hepatitis sin síntomas prodrómicos.

Adorlan® sólo deberá usarse después de una cuidadosa consideración de la relación riesgo/beneficio en pacientes con:

Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (e.g. porfiria aguda intermitente);

Lupus eritematoso sistémico (LES) y enfermedad mixta del tejido conectivo.

Particularmente la supervisión médica cuidadosa es necesaria en

- disfunción renal;
- trastornos de la función hepática;
- inmediatamente después de una cirugía mayor; pacientes que sufren de fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, debido a que tienen un alto riesgo de reacciones alérgicas. Estas pueden ser en la forma de ataques de asma ("asma analgésica"), edema angioneurótico o urticaria;
- también es necesario el cuidado especial en pacientes que son alérgicos a otras sustancias, porque también hay un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.
- con la administración a largo plazo de Adorlan® la función renal y el conteo sanguíneo deberán revisarse a intervalos regulares.

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



Advertencias:

Hipertensión arterial severa y depresión severa

se han reportado convulsiones en pacientes a quienes se administra tramadol en los niveles recomendados de dosis. el riesgo puede incrementarse cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada. además, tramadol puede incrementar el riesgo de presentar convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo. los pacientes epilépticos o aquellos que son susceptibles a las convulsiones deben ser tratados con adorlan® sólo si hay razones de peso.

Tramadol tiene potencial de dependencia.

En la tolerancia del uso a largo plazo, puede desarrollarse dependencia psíquica y física.

En pacientes con una tendencia al abuso o dependencia de fármacos, el tratamiento con adorlan® sólo deberá realizarse durante periodos cortos de tiempo bajo estricta supervisión médica.

Adorlan® no se recomienda como un sustituto en pacientes dependientes de opioides. aunque es un agonista opioide, tramadol no puede suprimir los síntomas de privación de la morfina.

Debe evitarse el uso de adorlan® con aines concomitantes incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

- Se han reportado hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal, en algunos casos con desenlaces fatales, con el uso de todos los aines incluyendo diclofenaco. ocurrieron en cualquier momento durante la terapia con o sin signos de advertencia o un historial de eventos gastrointestinales graves.

- El riesgo de hemorragia, úlceras o perforación gastrointestinal es mayor con dosis más elevadas de adorlan® en pacientes con un historial de úlceras, en particular con complicaciones de hemorragia o perforación, y en pacientes de edad avanzada. estos pacientes deberán comenzar con la dosis más baja disponible.

en estos pacientes y en aquellos que requieran tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico (asa) en dosis bajas u otros medicamentos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal, deberá considerarse la terapia de combinación con agentes protectores (e.j. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

- Los pacientes con un historial de toxicidad gastrointestinal, en particular en edades avanzadas, deberán reportar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular, hemorragia gastrointestinal), especialmente al inicio del tratamiento. se deberán tomar precauciones en pacientes que estén tomando de manera concomitante medicamentos que puedan incrementar el riesgo de úlceras o hemorragia, e.j. corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación trombocitaria como asa.

- Si la hemorragia o úlceras gastrointestinales ocurren durante el tratamiento con adorlan®, deberá terminarse el tratamiento.

- Se requiere el monitoreo y asesoramiento apropiados para pacientes con un historial de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada ya que se ha reportado retención de fluidos y edema en asociación con la terapia con aines incluyendo diclofenaco.

- Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, en particular en dosis elevadas (150 mg diarios) y en tratamiento de largo plazo puede estar asociado con un

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



riesgo ligeramente elevado de eventos trombóticos arteriales (e.j. infarto al miocardio o accidente cerebrovascular).

- Durante el tratamiento con aines ha habido en raras ocasiones reportes de reacciones cutáneas graves, en algunos caso con un resultado fatal, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de lyell).

el riesgo de dichas reacciones parece ser mayor al inicio del tratamiento, debido a que en la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron en el primer mes de tratamiento. a los primeros signos de sarpullido, lesiones en las mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad adorlan® deberá discontinuarse.

- Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden ocurrir reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides sin exposición previa al fármaco. A los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de la administración de adorlan®, debe suspenderse el tratamiento.

Sólo expertos deben iniciar los pasos médicos adecuados.

Diclofenaco puede inhibir transitoriamente la agregación trombocitaria. por lo tanto, los pacientes con trastornos de coagulación deberán ser monitoreados cuidadosamente.

- Como otros aines, diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Si durante la administración de adorlan®recurren o empeoran los signos de una infección, se debe pedir al paciente que consulte inmediatamente a un médico quien deberá verificar Si está indicado el tratamiento antiinfeccioso / antibiótico.

la administración a largo plazo de analgésicos puede provocar dolor de cabeza que no debe ser tratado incrementando la dosis del medicamento.

En general, la toma habitual de analgésicos, en particular combinados con diferentes sustancias analgésicas, puede llevar a un daño renal permanente con el riesgo de insuficiencia renal (nefropatía analgésica).

- El uso concomitante de adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos secundarios relacionados con la sustancia, particularmente los que afecten al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central y el sistema nervioso central.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto 2020014228 y 2020014104 emitido mediante Acta 15 de 2020, numeral 3.1.9.4 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para el prescriptor versión 7.0 de julio de 2019
- Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0)

Nueva dosificación

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



POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos:

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg de clorhidrato de tramadol, 100 mg de diclofenaco sódico al día). El intervalo entre dos dosis debe ser de al menos 6 horas.

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento prolongado del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y regular (si es necesario con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario o no continuar el tratamiento.

Niños:

Se encuentra contraindicado en menores de 18 años

Pacientes geriátricos:

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo

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



de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de administración

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse. Deben deglutirse completas, con líquido suficiente y no en ayuno. En caso de un estómago sensible, se recomienda su ingestión con alimento.

INSERTO

CÓMO USAR LAS TABLETAS DE ADORLAN®

Adorlan® debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad de su dolor y a la sensibilidad individual al dolor. En general deberá ser usada la dosis más baja necesaria para el alivio del dolor. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que su médico prescriba otra dosis, la dosis usual es:

Adultos:

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Tabletas de Adorlan®: 3 tabletas (equivalente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico) por día. Esta dosis puede aumentarse a 1 tableta (equivalente a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada 6 horas (4 tabletas por día lo que corresponde a 100 mg de clorhidrato de tramadol, 100 mg de diclofenaco sódico por día). El intervalo entre dos dosis individuales deberá ser de al menos 6 horas.

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

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



Tabletas de Adorlan® Forte: 3 tabletas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico) por día, repartidas en dosis de 1 tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), cada ocho horas. Esta dosis puede elevarse a 1 tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada 6 horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

Niños

Se encuentra contraindicado en menores de 18 años. Pacientes en edad avanzada
Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifestada clínicamente.

La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad, por lo tanto, sí resulta necesario que el intervalo de dosificación sea ampliado de acuerdo con las necesidades del paciente.

En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado gastrointestinal durante la terapia.

Enfermedad hepática o renal (insuficiencia)/pacientes con diálisis

Si usted padece insuficiencia hepática y/o renal, la excreción de tramadol (uno de los ingredientes en Adorlan®) es retardada. Su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación de acuerdo a sus requerimientos; y para el caso de insuficiencia renal y/o hepática severa No se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

¿Cómo y cuándo usted debe tomar Adorlan®? Las tabletas de Adorlan® son de uso oral.
Tomar las tabletas antes de o junto con los alimentos.

Siempre trague las tabletas de Adorlan® enteras, sin dividir las, triturar las o masticar las, con suficiente líquido.

¿Cuánto tiempo debe tomar Adorlan®?

Usted no debe tomar Adorlan® más tiempo del necesario. Si usted necesita ser tratado por un periodo más prolongado, su médico verificará en intervalos cortos regulares (si fuera necesario con suspensiones en el tratamiento) si usted debe seguir tomando Adorlan® y en qué dosis.

Nuevas contraindicaciones

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes.
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros

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



medicamentos psicotrópicos.

- En pacientes que toman inhibidores de la mao o que los tomaron en los últimos 14 días.
- En pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- En pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- En pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- En pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- En pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Menores de 18 años.
- Lactancia.

INSERTO

ANTES DE USAR ADORLAN®

Usted no debe usar Adorlan®,

- Si usted es alérgico (hipersensible) a tramadol, diclofenaco o cualquier otro ingrediente de las tabletas de Adorlan®.
- Si usted es alérgico (hipersensible) a la aspirina, ibuprofeno u otro AINE. Los signos de una reacción de hipersensibilidad incluyen hinchazón de la cara y la boca (angioedema), problemas respiratorios, secreción nasal, sarpullido o cualquier otra reacción de tipo alérgico.
- Si tiene ahora, o ha tenido antes, una úlcera estomacal (gástrica) o duodenal (péptica), o sangrado del tubo digestivo (este puede incluir sangre en el vómito, sangre fresca en las heces o heces negras, alquitranadas).
- Si sufre de insuficiencia cardíaca, renal o hepática severa.
- Si está embarazada.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con Adorlan® (consulte “Tomando otros Medicamentos”);
- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Si usted ha tenido hemorragia gastrointestinal o perforación relacionado con el tratamiento previo con AINEs

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



- Si usted tiene sangrado o hemorragia cerebral, o cualquier otro sangrado o hemorragia activa.
- Si usted tiene cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Si usted es menor de 18 años
- Si usted está lactando

Nuevas advertencias y precauciones:

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotoninanorepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:
 - Clonus espontáneo
 - Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis
 - Temblor e hiperreflexia
 - Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal

- El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad
- Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada. Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.
- El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.
- Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.
- Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2.

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



-Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.

-El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal, debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

-Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej. corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA.

-Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.

-Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.

-Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

-Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.

-Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.

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



-El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.

-Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.

-La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.

-En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).

-El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones:

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

-Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.

-En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.

-Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas.

-En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal.

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



-En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse.

-Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

-La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática. Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.

-Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:

- trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);
- lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo.

-Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de:

- Disfunción renal;
- Trastornos de la función hepática;
- Justo después de una cirugía mayor;
- Pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;

-También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.

-Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

-No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el

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



paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar la disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

INSERTO

Tome precauciones especiales con Adorlan®

-El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

*Clonus espontáneo

*Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,

*Temblor e hiperreflexia

*Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida. El tratamiento

depende del tipo y gravedad de los síntomas

-El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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



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

-Adorlan® contiene tramadol que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, por ejemplo la apnea central del sueño (suspensión momentánea de la respiración durante el sueño) y la hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis opioide. Su médico puede considerar disminuir su dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

-Si usted cree ser sensible o dependiente a otros analgésicos (opioides).

-Si usted sufre de alteraciones de conciencia de origen desconocido.

-Si usted está en estado de shock.

-Si usted sufre de presión alta en el cerebro (aumento en la presión intracraneal) -posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral.

-Si usted tiene dificultad respiratoria.

-Si usted tiene epilepsia mal controlada, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.

-Si usted es de edad avanzada. En pacientes con edad avanzada la incidencia de efectos adversos por tratamiento con AINEs es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal.

-Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

-Si usted sufre de trastornos estomacales o intestinales incluyendo la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.

-Si usted sufre de una enfermedad que se llama porfiria.

-Si usted sufre de un trastorno de la sangre o hemorrágico, o inmediatamente después de una cirugía mayor (cirugías de cabeza, cuello, tórax y abdomen). Si es así, es probable que su médico le pida que se someta a exámenes periódicos durante la administración de estas tabletas.

-Si ha tenido asma o sufre de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) - enfermedad relacionada con la obstrucción de las vías aéreas -, fiebre del heno, pólipos nasales; debido al alto riesgo de reacciones adversas.

-Si está en período de lactancia.

-Si ha tenido problemas cardíacos, o ha tenido un accidente cerebrovascular, o piensa que puede

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



tener riesgo de sufrir estas patologías (por ejemplo, tiene tensión arterial alta, sufre de diabetes, tiene altos niveles de colesterol, o es fumador).

-Si usted tiene Lupus (LES) o alguna condición similar.

-Consulte a su médico si durante el tratamiento presenta reacciones cutáneas, cuyos primeros síntomas son sarpullido, lesiones en las mucosas, u otros signos de hipersensibilidad (alergias).

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se han reportado ataques epilépticos en pacientes que reciben tramadol en las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada.

Por favor, tenga en cuenta que Adorlan® puede llevar a una adicción física y psicológica. Cuando se toma Adorlan® por un largo periodo, su efecto puede disminuir de tal modo que deben ser tomadas dosis más altas (desarrollo de tolerancia). En los pacientes con una tendencia al abuso de medicamentos o quienes son dependientes de estas medicinas, el tratamiento con Adorlan® debe ser efectuado sólo por periodos cortos de tiempo y bajo estricta supervisión médica.

Para evitar la sobredosis, no tome Adorlan® con otros medicamentos que contengan Diclofenaco o Tramadol. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

No se debe suspender abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Debe hablar con su médico antes de suspender o disminuir tratamiento. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Si experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar la disminución gradual por un periodo de tiempo y asistir al médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que

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



ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas- antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Por favor, informe a su médico también si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con Adorlan® o si se han producido en el pasado.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente: $>1/10$

Frecuente: $>1/100$, $<1/10$

Infrecuente: $>1/1000$, $<1/100$ Raro: $>1/10\ 000$, $<1/1000$

Muy raros: $<1/10\ 000$

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad descendente.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea

Trastornos cardíacos:

Infrecuente: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

Raro: bradicardia

Muy raros: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto miocárdico

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren

que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

Trastornos oculares:

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



Raro: visión borrosa, miosis, midriasis
Muy raros: alteración visual (visión doble)

Trastornos del oído y laberinto:
Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Frecuente: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

Infrecuente: eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

Muy raros: estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Frecuente: Fatiga

Infrecuente: edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: transaminasas elevadas

Infrecuente: lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: descenso de hemoglobina

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo,

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



sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el shock inminente, anafilaxia.

En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuente: disminución de apetito

Raro: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raro: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareo

Frecuente: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raro: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos:

agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).

Muy raros: depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales puede haber depresión respiratoria.

Hay informes de agravación de asma con tramadol

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

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



Infrecuente: retención de líquido

Raro: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: hiperhidrosis, prurito, exantema

Infrecuente: alopecia, urticaria

Muy raros: eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

Infrecuente: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: hipertensión

INSERTO

Posibles Efectos Secundarios

Como todos los medicamentos, Adorlan® puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los experimentan.

La frecuencia de los efectos secundarios se clasifica de la siguiente manera:

- muy común (más de 1 de 10 personas),
- común (más de 1 de 100 personas y menos de 1 de 10 personas),
- poco común (más de 1 de 1,000 personas y menos de 1 de 100 personas),
- raro (más de 1 de 10,000 personas y menos de 1 de 1,000 personas),
- muy raro (menos de 1 de 10,000 personas),
- desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Deberá de dejar de tomar Adorlan® y consultar a un médico inmediatamente si observa

-síntomas de una reacción alérgica como hinchazón en la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para deglutir o sarpullido junto con dificultades para respirar

-reacciones alérgicas como sarpullido en la piel, picazón, moretones, áreas enrojecidas con dolor, descamación o ampollas

-jadeos o dificultad para respirar (broncoespasmo)

-cara, labios, manos o dedos hinchados

-dolor estomacal, indigestión, acidez, náuseas (sensación de estar enfermo) o vómito (estar enfermo)

-cualquier señal de sangrado en el estómago o intestino, por ejemplo, en el vaciado intestinal,

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



sangre presente en el vómito o heces negras, alquitranadas
-Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos
-Dolor de garganta persistente o temperatura elevada
-Cambio inesperado en la cantidad de orina producida y/o su apariencia.

Si usted observa que se amorata más fácilmente de lo usual o tiene dolores de garganta o infecciones frecuentes, consulte a su médico.

Los efectos secundarios más comunes durante el tratamiento con Adorlan® son náuseas, mareos los cuales ocurren en más de 1 de 10 pacientes.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático muy raros: trastornos sanguíneos (incluyendo anemia).

Trastornos cardíacos

poco comunes: efectos en el corazón (palpitaciones, frecuencia cardíaca rápida). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: frecuencia cardíaca lenta.

muy raros: dolor en el pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto al miocardio, retención de fluidos (síntomas de los cuales se incluye hinchazón en los tobillos).

Trastornos vasculares

poco comunes: efectos en la circulación sanguínea como disminución en la presión arterial (incluyendo debilidad, mareos, aturdimiento o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: incremento en presión arterial. Trastornos del metabolismo y nutrición Comunes: disminución del apetito. Raros: cambios en el apetito.

Trastornos respiratorios y relacionados con el tórax

raros: respiración lenta, dificultad para respirar (disnea).

Si se exceden las dosis recomendadas, o si se toman otros medicamentos que deprimen la función cerebral al mismo tiempo, la respiración puede volverse más lenta. Se ha reportado empeoramiento del asma,

muy raros: inflamación de los pulmones (neumonitis).

Trastornos del sistema nervioso muy comunes: mareos.

comunes: dolores de cabeza (muy raramente junto con un malestar que incluye ver luces), somnolencia, vértigo, cansancio.

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



raros: desordenes del habla. Sensaciones anormales (ej. picazón, hormigueo, entumecimiento), temblores, ataques epilépticos, fasciculaciones musculares, contracciones musculares involuntarias, movimiento con coordinación anormal, pérdida de conciencia transitoria (síncope).

Los ataques epilépticos han ocurrido principalmente con dosis elevadas de tramadol o cuando tramadol se tomó al mismo tiempo que otros medicamentos que inducen ataques.

muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor.

Trastornos psiquiátricos

raros: alucinaciones, estado de confusión, trastornos del sueño, ansiedad y pesadillas.

Pueden aparecer trastornos psicológicos después del tratamiento con Adorlan®. Su intensidad y naturaleza pueden variar (conforme a la personalidad del paciente y duración de la terapia). Estos pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (principalmente muy buen humor, ocasionalmente estado de ánimo irritable o depresión), cambios en la actividad (usualmente supresión, ocasionalmente aumento) y disminución en la percepción sensorial y cognitiva (cambios en las sensaciones y en el reconocimiento, lo que puede llevar a errores en el juicio).

Puede ocurrir dependencia.

Si se toma Adorlan® durante un periodo prolongado de tiempo puede ocurrir dependencia; cuando el tratamiento se suspende abruptamente, pueden aparecer síntomas de abstinencia

muy raros: depresión, trastornos mentales, malestar, desorientación y pérdida de memoria.

Trastornos visuales

raros: visión borrosa, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), contracción excesiva de la pupila (miosis)

muy raros: falla visual (visión doble).

Trastornos del oído y laberinto

muy raros: pérdida o disminución de la audición, tinnitus (zumbidos en los oídos).

Trastornos estomacales e intestinales

muy comunes: náuseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal.

comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

poco comunes: deseo urgente de vomitar (arcadas), malestares estomacales (ej. sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (ej. colitis)

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



hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática.

Trastornos cutáneos

comunes: sudoración, sarpullido o manchas. poco comunes: reacciones cutáneas (ej. picazón). muy raros: sarpullidos cutáneos graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell y otros tipos de sarpullido cutáneo que pueden empeorar por exposición a la luz solar, pérdida de cabello.

Trastornos musculares y del tejido conectivo raros: debilidad muscular

Trastornos hepáticos y biliares

comunes: incremento en los valores de las enzimas hepáticas.

poco comunes: trastornos de la función hepática, incluyendo hepatitis e ictericia

muy raros: hepatitis fulminante.

Trastornos renales y urinarios

poco comunes: retención de líquido

raros: dificultad o dolor al orinar, disminución de la cantidad de orina.

muy raros: trastornos renales, presencia de sangre o proteína en la orina.

Infecciones e infestaciones

muy raros: hay reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (ej. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico presente en Adorlan®). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Trastornos del sistema inmunológico

raros: reacciones de hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

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



comunes: fatiga.

poco comunes: edema

Muy raros: disminución de la hemoglobina

Los medicamentos que contienen diclofenaco (como Adorlan®) pueden estar asociados con un pequeño aumento en el riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si observa algún efecto secundario que no se encuentre en este folleto, coméntelo con su médico.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO. En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso del opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.

-La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos en el CNS

-El tramadol puede causar convulsiones y aumentar

la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

-Hasta ahora, los resultados de estudios

farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.

-Interacción entre Tramadol y medicamentos serotoninérgicos

-Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O- desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado

-Se recomienda precaución cuando se prescribe conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), lo que podría provocar un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.

-En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT₃ ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

-Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis

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



en algunos pacientes tratados con tramadol. Además, los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina

- La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID

- La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs en pacientes puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles de glucósido en plasma. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.

- Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante de Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

- Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.

- Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.

- Glucocorticoides: mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales

- Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, y SSRI: aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal

- El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.

- Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

- Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.

- Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

INSERTO

Tomando otros medicamentos

Interacción entre Adorlan® y medicamentos serotoninérgicos

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



Algunos medicamentos pueden interferir con su tratamiento. Por favor, informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción.

Adorlan® no debe ser utilizado junto con inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- Medicamento para tratar la diabetes.
- Anticoagulantes (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa, como la warfarina)
- Diuréticos (tabletas para eliminar agua).
- Litio (utilizado para tratar ciertos problemas mentales).
- Metotrexato (para algunas enfermedades inflamatorias y algunos tipos de cáncer).
- Ciclosporina y tacrolimus (utilizados para tratar algunas enfermedades inflamatorias y después de trasplantes).
- Cualquier otro AINE o inhibidor de COX-2 (ciclo- oxigenasa-2), por ejemplo, aspirina o ibuprofeno.
- Glicósidos cardíacos (por ejemplo, la digoxina o litio), utilizados para tratar los problemas de corazón.
- Medicamentos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (con frecuencia denominados SNRIs) utilizados para tratar la depresión.
- Esteroides orales (fármacos antiinflamatorios).
- Medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos o la presión arterial alta, por ejemplo, beta- bloqueadores o inhibidores de la ECA.
- Sulfinpirazona (un medicamento utilizado para tratar la gota) o voriconazol (un medicamento utilizado para tratar las infecciones fúngicas).
- Inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol) Su médico le indicará cuáles son los medicamentos que puede tomar junto con Adorlan® y en qué dosis.

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

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



-Si usted toma tranquilizantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos) y alcohol durante la administración de Adorlan®. Se puede sentir somnoliento y sentir que puede desmayarse. Si esto sucede avise a su médico.

-Si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de tener una crisis puede aumentar si se administra Adorlan® al mismo tiempo. Su médico le dirá si Adorlan® es adecuado para usted.

-Si usted está tomando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la MAO (para el tratamiento de la depresión). Adorlan® puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas tales como confusión, decaimiento, fiebre, sudoración, movimientos no coordinados de las extremidades (brazos y/o piernas) u ojos, agitación no controlada de los músculos o diarrea.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa), como por ejemplo la warfarina. El efecto de estos medicamentos sobre la coagulación de la sangre puede verse afectado y es posible que ocurra sangrado.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando AINEs (como ácido acetil salicílico (Aspirina), ibuprofeno, entre otros) o glucocorticoides (dexametasona, prednisona, betametasona, entre otros), puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal, debido al efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Adorlan® y otros AINEs y glucocorticoides.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando diuréticos ahorradores de potasio (fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial), ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando con tacrolimus, es posible un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

-Si usted toma colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda al médico administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando ciclosporina, puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (toxicidad sobre los riñones).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2020, numeral 3.1.9.4 SEM, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda

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



aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

Posología

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y la sensibilidad del paciente individual. En general debe elegirse la dosis más baja efectiva. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con una combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que se prescriba de otra manera, Adorlan® debe administrarse de la siguiente forma:

Adultos:

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada ocho horas (correspondiente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (100 mg de clorhidrato de tramadol, 100 mg de diclofenaco sódico al día). El intervalo entre dos dosis debe ser de al menos 6 horas.

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Adorlan® (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), una tableta cada ocho horas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico al día). Esta dosis puede elevarse a una tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada seis horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

En ninguna circunstancia, la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico debe administrarse por más tiempo del absolutamente necesario. Si es necesario el tratamiento prolongado del dolor con tramadol/diclofenaco en vista de la naturaleza y gravedad de la enfermedad, debe mantenerse una vigilancia cuidadosa y regular (si es necesario con pausas en el tratamiento) para establecer si es necesario o no continuar el tratamiento.

Niños:

Se encuentra contraindicado en menores de 18 años

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



Pacientes geriátricos:

Por lo general no es necesario ajustar la dosis en pacientes de hasta 75 años sin insuficiencia hepática o renal clínica. En pacientes ancianos mayores de 75 años, es probable que la eliminación de tramadol sea prolongada. Por lo tanto, si es preciso debe prolongarse el intervalo de administración según los requerimientos del paciente. Adorlan® debe usarse con particular cautela en tales pacientes, que por lo general son más proclives a las reacciones adversas de los antiinflamatorios no esteroideos.

En particular, se recomienda usar la dosis más baja efectiva en pacientes geriátricos frágiles o con peso corporal bajo; el paciente debe vigilarse para detectar hemorragia GI durante el tratamiento.

Insuficiencia renal/diálisis y daño hepático

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol se retrasa. En estos pacientes debe considerarse con cuidado la prolongación de los intervalos de administración según los requerimientos del paciente.

En pacientes con disfunción renal y/o hepática grave no se recomienda el uso de la combinación en dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

Método de administración

Las tabletas no deben dividirse ni masticarse. Deben deglutirse completas, con líquido suficiente y no en ayuno. En caso de un estómago sensible, se recomienda su ingestión con alimento.

INSERTO

CÓMO USAR LAS TABLETAS DE ADORLAN®

Adorlan® debe ser usado siempre exactamente como se lo recetó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

La dosis deberá ser ajustada a la intensidad de su dolor y a la sensibilidad individual al dolor. En general deberá ser usada la dosis más baja necesaria para el alivio del dolor. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los 200 mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

A menos que su médico prescriba otra dosis, la dosis usual es:

Adultos:

Adorlan® 25 mg/25 mg tabletas:

Tabletas de Adorlan®: 3 tabletas (equivalente a 75 mg de clorhidrato de tramadol, 75 mg de diclofenaco sódico) por día. Esta dosis puede aumentarse a 1 tableta (equivalente a 25 mg de clorhidrato de tramadol, 25 mg de diclofenaco sódico) cada 6 horas (4

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



tabletas por día lo que corresponde a 100 mg de clorhidrato de tramadol, 100 mg de diclofenaco sódico por día). El intervalo entre dos dosis individuales deberá ser de al menos 6 horas.

Adorlan® Forte 50 mg/50 mg tabletas:

Tabletas de Adorlan® Forte: 3 tabletas (correspondiente a 150 mg de clorhidrato de tramadol, 150 mg de diclofenaco sódico) por día, repartidas en dosis de 1 tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico), cada ocho horas. Esta dosis puede elevarse a 1 tableta (50 mg de clorhidrato de tramadol, 50 mg de diclofenaco sódico) cada 6 horas (200 mg clorhidrato de tramadol, 200 mg diclofenaco sódico al día).

Niños

Se encuentra contraindicado en menores de 18 años.

Pacientes en edad avanzada

Generalmente no es necesario un ajuste de dosis en pacientes de hasta 75 años de edad sin disfunción renal y/o hepática manifestada clínicamente.

La eliminación del tramadol se puede prolongar en pacientes mayores de 75 años de edad, por lo tanto, sí resulta necesario que el intervalo de dosificación sea ampliado de acuerdo con las necesidades del paciente.

En particular, se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja en pacientes de edad avanzada, o aquellos con bajo peso corporal; el paciente deberá ser monitoreado para supervisar si se presenta sangrado gastrointestinal durante la terapia.

Enfermedad hepática o renal (insuficiencia)/pacientes con diálisis

Si usted padece insuficiencia hepática y/o renal, la excreción de tramadol (uno de los ingredientes en Adorlan®) es retardada. Su médico puede recomendar prolongar el intervalo de dosificación de acuerdo a sus requerimientos; y para el caso de insuficiencia renal y/o hepática severa No se recomienda el uso de la combinación de dosis fija de clorhidrato de tramadol y diclofenaco sódico.

¿Cómo y cuándo usted debe tomar Adorlan®?

Las tabletas de Adorlan® son de uso oral.

Tomar las tabletas antes de o junto con los alimentos.

Siempre trague las tabletas de Adorlan® enteras, sin dividir las, triturar las o masticar las, con suficiente líquido.

¿Cuánto tiempo debe tomar Adorlan®?

Usted no debe tomar Adorlan® más tiempo del necesario. Si usted necesita ser tratado por un periodo más prolongado, su médico verificará en intervalos cortos regulares (si fuera necesario con suspensiones en el tratamiento) si usted debe seguir tomando Adorlan® y en qué dosis.

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



Nuevas contraindicaciones:

- En hipersensibilidad al tramadol, diclofenaco o cualquiera de los excipientes.
- En intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- En pacientes que toman inhibidores de la mao o que los tomaron en los últimos 14 días.
- En pacientes con epilepsia que no está bien controlada con el tratamiento.
- En pacientes con antecedente de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después de la administración de ácido acetilsalicílico u otro NSAID.
- En pacientes con úlcera péptica o hemorragia gástrica activa o recurrente (al menos dos episodios distintivos de ulceración o hemorragia comprobada).
- En pacientes con antecedente de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con un tratamiento anterior con NSAID.
- En pacientes con hemorragia vascular cerebral u otra hemorragia activa.
- En pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Menores de 18 años.
- Lactancia.

INSERTO

ANTES DE USAR ADORLAN®

Usted no debe usar Adorlan®,

- Si usted es alérgico (hipersensible) a tramadol, diclofenaco o cualquier otro ingrediente de las tabletas de Adorlan®.
- Si usted es alérgico (hipersensible) a la aspirina, ibuprofeno u otro AINE. Los signos de una reacción de hipersensibilidad incluyen hinchazón de la cara y la boca (angioedema), problemas respiratorios, secreción nasal, sarpullido o cualquier otra reacción de tipo alérgico.
- Si tiene ahora, o ha tenido antes, una úlcera estomacal (gástrica) o duodenal (péptica), o sangrado del tubo digestivo (este puede incluir sangre en el vómito, sangre fresca en las heces o heces negras, alquitranadas).
- Si sufre de insuficiencia cardíaca, renal o hepática severa.
- Si está embarazada.
- En intoxicaciones agudas con alcohol, somníferos, analgésicos, opioides u otros medicamentos psicotrópicos (medicamentos que afectan el estado de ánimo y las emociones).
- Si usted está tomando inhibidores de MAO (ciertos medicamentos usados para la depresión) o los ha tomado en los últimos 14 días antes del tratamiento con Adorlan®;

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



- Si usted tiene epilepsia y sus episodios no están adecuadamente controlados con tratamiento.
- Si usted ha tenido hemorragia gastrointestinal o perforación relacionado con el tratamiento previo con AINEs
- Si usted tiene sangrado o hemorragia cerebral, o cualquier otro sangrado o hemorragia activa.
- Si usted tiene cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Si usted es menor de 18 años
- Si usted está lactando

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias

- El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotoninanorepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

- Clonus espontáneo
- Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis
- Temblor e hiperreflexia
- Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida.

El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

-El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal

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

-Hay reportes de convulsiones en pacientes que reciben tramadol en los niveles de dosis recomendados. El riesgo se eleva cuando las dosis de clorhidrato de tramadol rebasan la dosis límite diaria recomendada.

Además, el tramadol eleva el riesgo de convulsiones en pacientes que toman otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo. Los pacientes con epilepsia o susceptibles a convulsiones sólo deben recibir Adorlan® si la situación es imperiosa.

-El tramadol tiene potencial de dependencia. Con el uso prolongado puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o

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



dependencia de drogas, el tratamiento con Adorlan® sólo debe hacerse por periodos cortos bajo supervisión médica estricta.

-Adorlan® no es adecuado como sustituto en pacientes dependientes de opioides. Aunque es un agonista opioide, el tramadol no puede suprimir los síntomas de abstinencia de la morfina.

-Debe evitarse el uso concomitante de Adorlan® con NSAID, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

-Hay reportes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal, con todos los NSAID, incluido el diclofenaco. Ocurrieron en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin signos de advertencia o antecedente de eventos gastrointestinales graves.

-El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal es más alto con las dosis ascendentes de Adorlan® en pacientes con antecedente de úlceras, sobre todo con complicaciones de hemorragia o perforación y en pacientes ancianos. Estos pacientes deben iniciar con la dosis más baja disponible. En estas personas y las que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (ASA) u otros medicamentos que aumentan el riesgo gastrointestinal, debe considerarse el tratamiento combinado con fármacos protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

-Los pacientes con antecedente de toxicidad gastrointestinal, en particular en la vejez, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (en particular hemorragia gastrointestinal), sobre todo al inicio del tratamiento. Debe tenerse cuidado en pacientes que también reciben medicamentos que elevan el riesgo de úlceras o hemorragia; p. ej. corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la agregación plaquetaria, como ASA.

-Si se producen hemorragia o úlceras gastrointestinales durante el uso con Adorlan®, el tratamiento debe terminarse.

-Se requieren vigilancia y asesoría adecuadas para los pacientes con antecedente de hipertensión y/o insuficiencia cardiaca congestiva leve a moderada, ya que hay reportes de retención de líquido y edema en relación con el uso de NSAID, incluido el diclofenaco.

-Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados, se relaciona con un aumento ligero en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

-Existen reportes raros de reacciones dermatológicas graves durante el tratamiento con

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



NSAID, en algunos casos con resultado letal, incluida la dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). El riesgo de tales reacciones parece mayor al inicio del tratamiento, ya que la mayoría de estas reacciones ocurrió en el primer mes de tratamiento. Ante los primeros signos de exantema, lesiones mucosas u otros signos de una reacción de hipersensibilidad, Adorlan® debe suspenderse.

-Como con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, puede haber reacciones alérgicas, incluso reacciones anafilácticas/anafilactoides, sin exposición previa al fármaco. Ante los primeros signos de una reacción de hipersensibilidad después de administrar Adorlan®, el tratamiento debe terminarse. Médicos expertos deben tomar las medidas apropiadas.

-El diclofenaco puede inhibir de manera transitoria la agregación plaquetaria. Por lo tanto, los pacientes con trastornos de la coagulación deben vigilarse con cuidado.

-Como otros NSAID, el diclofenaco puede ocultar los síntomas de una infección por sus propiedades farmacodinámicas. Si durante el uso de Adorlan® recurren o se agravan signos de una infección, debe solicitarse al paciente que consulte a un médico de inmediato, el cual debe decidir si está indicado algún tratamiento antiinfeccioso/antibiótico.

-La administración prolongada de analgésicos puede ocasionar cefalea, que no debe tratarse con un incremento en la dosis del medicamento.

-En general, la ingestión habitual de analgésicos, sobre todo la combinación de varias sustancias analgésicas, puede causar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos).

-El uso concomitante de Adorlan® y alcohol puede intensificar los efectos colaterales de la sustancia, sobre todo los que afectan el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluida la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS de una manera dependiente de la dosis. En pacientes que se presentan con ACS, considere disminuir la dosis total de opioides.

Precauciones:

Para prevenir la sobredosis, no administrar al mismo tiempo medicamentos que contengan diclofenaco o tramadol. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe rebasar los 200 mg/día, lo que con la combinación en dosis fija resulta en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

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



-Adorlan® puede usarse sólo con mucha cautela en pacientes dependientes de opioides, con lesión cefálica, shock, con nivel de consciencia disminuido por causa desconocida, con trastornos del centro o la función respiratorios, aumento de presión intracraneal.

-En pacientes sensibles a los opiáceos, Adorlan® debe usarse sólo con cautela.

-Los efectos colaterales pueden reducirse con la administración de la dosis más baja durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas.

-En pacientes ancianos, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) es más alta, en particular la hemorragia y perforación gastrointestinales, en algunos casos con resultado letal.

-En pacientes con antecedente de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) los NSAID sólo deben usarse con cuidado, ya que las condiciones del paciente pueden deteriorarse.

-Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o cerebral sólo deben recibir diclofenaco después de una consideración cuidadosa. Deben hacerse consideraciones similares antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes con factores de riesgo para eventos cardiovasculares (p. ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo).

-La vigilancia médica estrecha es obligada en pacientes con daño grave de la función hepática. Si las pruebas de función hepática anormales persisten o se agravan, si aparecen signos clínicos o síntomas consistentes con enfermedad hepática, o si ocurren otras manifestaciones (eosinofilia, exantema), Adorlan® debe suspenderse. La hepatitis puede ocurrir sin síntomas prodrómicos.

-Adorlan® sólo debe usarse después de la consideración cuidadosa del índice beneficio/riesgo en pacientes con:

- **trastornos congénitos en el metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda);**

- **lupus eritematoso sistémico (SLE) y enfermedad mixta del tejido conectivo.**

-Es necesaria una supervisión médica muy cuidadosa en caso de:

- Disfunción renal;**

- Trastornos de la función hepática;**

- Justo después de una cirugía mayor;**

- Pacientes con fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ya que tienen mayor riesgo de reacciones alérgicas. Éstas pueden**

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



presentarse en forma de ataques de asma ("asma por analgésico"), edema angioneurótico o urticaria;

-También es necesario poner cuidado especial con pacientes alérgicos a otras sustancias, ya que tienen un riesgo elevado de reacciones alérgicas con la administración de Adorlan®.

-Durante la administración prolongada de Adorlan® deben verificarse la función renal y la biometría hemática a intervalos regulares.

-No suspenda abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Aconseje a los pacientes que no suspendan sus opioides sin antes discutir la necesidad de un régimen de disminución gradual. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Al decidir cómo suspender o disminuir la terapia en un paciente dependiente de opioides, considere una variedad de factores, incluida la dosis del analgésico opioide que el paciente ha estado tomando, la duración del tratamiento, el tipo de dolor que se está tratando y los atributos físicos y psicológicos del paciente. No existen programas estándar de reducción gradual de opioides que sean adecuados para todos los pacientes. Se debe utilizar un plan específico para el paciente para reducir gradualmente la dosis del opioide. Si el paciente experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar el disminución gradual por un período de tiempo, elevar el analgésico opioide a la dosis anterior y luego una vez estable, proceda con una reducción gradual.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas-antagonistas opioides (nalbuphina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

INSERTO

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



Tome precauciones especiales con Adorlan®

-El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos, tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, los antidepresivos tricíclicos, triptanos (agonista de los receptores serotoninérgicos usado como analgésico para la migraña) y mirtazapina pueden causar toxicidad por serotonina. El síndrome serotoninérgico es probable cuando se observa una de las siguientes condiciones:

*Clonus espontáneo

*Clonus inducible u ocular acompañado por agitación o diaforesis,

*Temblor e hiperreflexia

*Hipertonía y temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ y clonus inducible u ocular.

La suspensión de los fármacos serotoninérgicos casi siempre produce una mejoría rápida.

El tratamiento

depende del tipo y gravedad de los síntomas

-El uso de opioides pueden causar insuficiencia suprarrenal

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

-Adorlan® contiene tramadol que pertenece al grupo de los opioides. Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, por ejemplo la apnea central del sueño (suspensión momentánea de la respiración durante el sueño) y la hipoxemia relacionada con el sueño (bajo nivel de oxígeno en la sangre). El riesgo de experimentar apnea central del sueño depende de la dosis opioide. Su médico puede considerar disminuir su dosis total de opioides si experimenta apnea central del sueño.

-Si usted cree ser sensible o dependiente a otros analgésicos (opioides).

-Si usted sufre de alteraciones de conciencia de origen desconocido.

-Si usted está en estado de shock.

-Si usted sufre de presión alta en el cerebro (aumento en la presión intracraneal) - posiblemente después de una lesión de la cabeza o una enfermedad cerebral.

-Si usted tiene dificultad respiratoria.

-Si usted tiene epilepsia mal controlada, porque el riesgo de crisis puede verse aumentado.

-Si usted es de edad avanzada. En pacientes con edad avanzada la incidencia de efectos adversos por tratamiento con AINEs es mayor, en particular hemorragia y perforación gastrointestinal.

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



-Si usted padece de enfermedad hepática o renal.

-Si usted sufre de trastornos estomacales o intestinales incluyendo la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn.

-Si usted sufre de una enfermedad que se llama porfiria.

-Si usted sufre de un trastorno de la sangre o hemorrágico, o inmediatamente después de una cirugía mayor (cirugías de cabeza, cuello, tórax y abdomen). Si es así, es probable que su médico le pida que se someta a exámenes periódicos durante la administración de estas tabletas.

-Si ha tenido asma o sufre de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) - enfermedad relacionada con la obstrucción de las vías aéreas -, fiebre del heno, pólipos nasales; debido al alto riesgo de reacciones adversas.

-Si está en período de lactancia.

-Si ha tenido problemas cardíacos, o ha tenido un accidente cerebrovascular, o piensa que puede tener riesgo de sufrir estas patologías (por ejemplo, tiene tensión arterial alta, sufre de diabetes, tiene altos niveles de colesterol, o es fumador).

-Si usted tiene Lupus (LES) o alguna condición similar.

-Consulte a su médico si durante el tratamiento presenta reacciones cutáneas, cuyos primeros síntomas son sarpullido, lesiones en las mucosas, u otros signos de hipersensibilidad (alergias).

En tales casos, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Se han reportado ataques epilépticos en pacientes que reciben tramadol en las dosis recomendadas. El riesgo puede verse aumentado cuando las dosis de clorhidrato de tramadol exceden el límite superior de la dosis diaria recomendada.

Por favor, tenga en cuenta que Adorlan® puede llevar a una adicción física y psicológica. Cuando se toma Adorlan® por un largo período, su efecto puede disminuir de tal modo que deben ser tomadas dosis más altas (desarrollo de tolerancia). En los pacientes con una tendencia al abuso de medicamentos o quienes son dependientes de estas medicinas, el tratamiento con Adorlan® debe ser efectuado sólo por periodos cortos de tiempo y bajo estricta supervisión médica.

Para evitar la sobredosis, no tome Adorlan® con otros medicamentos que contengan Diclofenaco o Tramadol. En adultos, la dosis total de diclofenaco no debe exceder los

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



200mg/día, resultando para la combinación de dosis fija en una dosis diaria máxima de tramadol de 200 mg/día.

No se debe suspender abruptamente los analgésicos opioides en pacientes físicamente dependientes de los opioides. Debe hablar con su médico antes de suspender o disminuir tratamiento. La interrupción abrupta o inapropiada de los opioides en pacientes con dependencia física se ha asociado con síntomas graves de abstinencia y dolor incontrolado. Si experimenta un aumento del dolor o síntomas graves de abstinencia, puede ser necesario pausar el disminución gradual por un período de tiempo y asistir al médico.

El tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides. Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y muy rara vez mortal.

No se recomienda en insuficiencia respiratoria grave, se debe administrar con la mayor precaución en pacientes con riesgo de depresión respiratoria o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC); si se supera de forma significativa la dosis recomendada, no se puede descartar la posibilidad de que ocurra depresión respiratoria en estas situaciones.

La utilización concomitante de los agonistas- antagonistas opioides (nalbufina, buprenorfina, pentazocina) no está recomendada.

Por favor, informe a su médico también si se produce alguno de estos problemas durante el tratamiento con Adorlan® o si se han producido en el pasado.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables

Los efectos indeseables más frecuentes de la combinación clorhidrato de tramadol/diclofenaco fueron náusea, mareo y somnolencia, observados en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuente: >1/10

Frecuente: >1/100, <1/10

Infrecuente: >1/1000, <1/100 Raro: >1/10 000, <1/1000

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



Muy raros: <1/10 000

Desconocido: no puede calcularse con base en los datos disponibles

En cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad descendente.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raros: dishematopoyesis (anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis), anemia hemolítica. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor faríngeo, lesiones superficiales en la boca, síntomas gripales, agotamiento intenso, hemorragia nasal y hemorragia cutánea

Trastornos cardíacos:

Infrecuente: palpitaciones, taquicardia. Estas reacciones adversas pueden ocurrir, sobre todo en pacientes sometidos a estrés físico.

Raro: bradicardia

Muy raros: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto miocárdico

Estudios clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, sobre todo en dosis altas (150 mg al día) y por periodos prolongados puede relacionarse con un ligero aumento en el riesgo de eventos trombóticos arteriales (p. ej., infarto miocárdico o accidente vascular cerebral).

Trastornos oculares:

Raro: visión borrosa, miosis, midriasis

Muy raros: alteración visual (visión doble)

Trastornos del oído y laberinto:

Muy raros: tinnitus, trastornos auditivos transitorios

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: molestias gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea y hemorragia gastrointestinal, que en casos excepcionales puede causar anemia

Frecuente: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, cólicos abdominales, úlcera gastrointestinal (quizá con hemorragia y perforación)

Infrecuente: eructos, molestia gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, distensión), hematemesis, melena o diarrea sanguinolenta

Muy raros: estomatitis, glositis, lesión esofágica, molestias abdominales inferiores (p. ej., colitis hemorrágica o colitis ulcerativa agravada/enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estructuras intestinales semejantes a diafragmas

Debe informarse al paciente que suspenda el medicamento en caso de dolor abdominal superior intenso, melena o hematemesis, y que consulte a un médico de inmediato.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

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



Frecuente: Fatiga

Infrecuente: edema, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal

Trastornos hepatobiliares

Frecuente: transaminasas elevadas

Infrecuente: lesión hepática, sobre todo en el tratamiento prolongado, hepatitis aguda con o sin ictericia

Muy raros: hepatitis fulminante

Infecciones e infestaciones:

Muy raros: hay reportes de agravación de la inflamación por infección (p. ej., desarrollo de fascitis necrosante) en una conexión temporal con la administración sistémica de NSAID (como el diclofenaco sódico contenido en Adorlan®). Esto podría estar relacionado con el mecanismo de acción del NSAID. Hay reportes de meningitis aséptica (sobre todo en pacientes con trastornos autoinmunitarios preexistentes, como lupus eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo), con síntomas como rigidez cervical, cefalea, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Investigaciones

Muy raros: descenso de hemoglobina

Trastornos del sistema inmunológico:

Raro: hipersensibilidad. Puede manifestarse como edema facial, edema de la lengua y laringe interna, con constricción de la vía respiratoria (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, sibilancia, taquicardia, hipotensión que llega hasta el shock inminente, anafilaxia.

En caso de alguno de estos síntomas, que pueden ocurrir incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® debe suspenderse de inmediato e iniciar el tratamiento médico en caso necesario.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Frecuente: disminución de apetito

Raro: cambios en el apetito

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raro: debilidad motora

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareo

Frecuente: cefalea, somnolencia, agitación, irritabilidad

Raro: trastornos del habla, parestesia, temblor, convulsiones, contracciones musculares involuntarias, coordinación anormal, síncope.

La convulsión se produjo sobre todo después de la administración de dosis altas de

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



tramadol o después del tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo

Muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor

Trastornos psiquiátricos:

Raros: alucinaciones, estado de confusión, trastorno del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Las reacciones adversas psíquicas pueden ocurrir después de la administración de tramadol y varían en intensidad y naturaleza (según la personalidad del sujeto y la duración del tratamiento). Incluyen cambios en el estado de ánimo (casi siempre euforia, a veces disforia), cambios en la actividad (casi siempre disminución, a veces aumento) y cambios en la capacidad cognitiva y sensorial (p. ej., toma de decisiones, trastornos en la percepción). Puede haber farmacodependencia. Puede haber síntomas de síndrome de abstinencia farmacológica, similares a los que ocurren durante la abstinencia de opiáceos:

agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas que se observan muy rara vez con la suspensión de tramadol incluyen: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del CNS (es decir, confusión, delirios, despersonalización, separación de la realidad, paranoia).

Muy raros: depression

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raro: depresión respiratoria, disnea

Si las dosis recomendadas se rebasan por mucho y se administran también otras sustancias depresoras centrales puede haber depresión respiratoria.

Hay informes de agravación de asma con tramadol

Muy raros: neumonitis

Trastornos del sistema renal y urinario

Infrecuente: retención de líquido

Raro: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria)

Muy raros: daño del tejido renal (nefritis tubulointersticial, necrosis papilar renal) que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o hematuria; síndrome nefrótico.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuente: hiperhidrosis, prurito, exantema

Infrecuente: alopecia, urticaria

Muy raros: eccema, eritema, reacción de fotosensibilidad, púrpura (también púrpura alérgica) y reacciones cutáneas ampollares, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell).

Trastornos vasculares:

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



Infrecuente: regulación cardiovascular alterada (hipotensión postural o colapso cardiovascular).

Muy raros: hipertensión

INSERTO

Posibles Efectos Secundarios

Como todos los medicamentos, Adorlan® puede ocasionar efectos secundarios, aunque no todas las personas los experimentan.

La frecuencia de los efectos secundarios se clasifica de la siguiente manera:

- muy común (más de 1 de 10 personas),
- común (más de 1 de 100 personas y menos de 1 de 10 personas),
- poco común (más de 1 de 1,000 personas y menos de 1 de 100 personas),
- raro (más de 1 de 10,000 personas y menos de 1 de 1,000 personas),
- muy raro (menos de 1 de 10,000 personas),
- desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Deberá de dejar de tomar Adorlan® y consultar a un médico inmediatamente si observa

- síntomas de una reacción alérgica como hinchazón en la cara, lengua y/o garganta, y/o dificultad para deglutir o sarpullido junto con dificultades para respirar
- reacciones alérgicas como sarpullido en la piel, picazón, moretones, áreas enrojecidas con dolor, descamación o ampollas
- jadeos o dificultad para respirar (broncoespasmo)
- cara, labios, manos o dedos hinchados
- dolor estomacal, indigestión, acidez, náuseas (sensación de estar enfermo) o vómito (estar enfermo)
- cualquier señal de sangrado en el estómago o intestino, por ejemplo, en el vaciado intestinal, sangre presente en el vómito o heces negras, alquitranadas
- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Dolor de garganta persistente o temperatura elevada
- Cambio inesperado en la cantidad de orina producida y/o su apariencia.

Si usted observa que se amorata más fácilmente de lo usual o tiene dolores de garganta o infecciones frecuentes, consulte a su médico.

Los efectos secundarios más comunes durante el tratamiento con Adorlan® son náuseas, mareos los cuales ocurren en más de 1 de 10 pacientes.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
muy raros: trastornos sanguíneos (incluyendo anemia).

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



Trastornos cardiacos

poco comunes: efectos en el corazón (palpitaciones, frecuencia cardiaca rápida). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: frecuencia cardiaca lenta.

muy raros: dolor en el pecho, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto al miocardio, retención de fluidos (síntomas de los cuales se incluye hinchazón en los tobillos).

Trastornos vasculares

poco comunes: efectos en la circulación sanguínea como disminución en la presión arterial (incluyendo debilidad, mareos, aturdimiento o colapso). Estos efectos adversos pueden ocurrir particularmente en pacientes erguidos o bajo tensión física.

raros: incremento en presión arterial.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Comunes: disminución del apetito.

Raros: cambios en el apetito.

Trastornos respiratorios y relacionados con el tórax

raros: respiración lenta, dificultad para respirar (disnea).

Si se exceden las dosis recomendadas, o si se toman otros medicamentos que deprimen la función cerebral al mismo tiempo, la respiración puede volverse más lenta. Se ha reportado empeoramiento del asma,

muy raros: inflamación de los pulmones (neumonitis).

Trastornos del sistema nervioso

muy comunes: mareos.

comunes: dolores de cabeza (muy raramente junto con un malestar que incluye ver luces), somnolencia, vértigo, cansancio.

raros: desordenes del habla. Sensaciones anormales (ej. picazón, hormigueo, entumecimiento), temblores, ataques epilépticos, fasciculaciones musculares, contracciones musculares involuntarias, movimiento con coordinación anormal, pérdida de conciencia transitoria (síncope).

Los ataques epilépticos han ocurrido principalmente con dosis elevadas de tramadol o

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



cuando tramadol se tomó al mismo tiempo que otros medicamentos que inducen ataques.
muy raros: desorientación, espasmos musculares, temblor.

Trastornos psiquiátricos

raros: alucinaciones, estado de confusión, trastornos del sueño, ansiedad y pesadillas.

Pueden aparecer trastornos psicológicos después del tratamiento con Adorlan®. Su intensidad y naturaleza pueden variar (conforme a la personalidad del paciente y duración de la terapia). Estos pueden aparecer como un cambio en el estado de ánimo (principalmente muy buen humor, ocasionalmente estado de ánimo irritable o depresión), cambios en la actividad (usualmente supresión, ocasionalmente aumento) y disminución en la percepción sensorial y cognitiva (cambios en las sensaciones y en el reconocimiento, lo que puede llevar a errores en el juicio).

Puede ocurrir dependencia.

Si se toma Adorlan® durante un periodo prolongado de tiempo puede ocurrir dependencia; cuando el tratamiento se suspende abruptamente, pueden aparecer síntomas de abstinencia

muy raros: depresión, trastornos mentales, malestar, desorientación y pérdida de memoria.

Trastornos visuales

raros: visión borrosa, dilatación excesiva de las pupilas (midriasis), contracción excesiva de la pupila (miosis)

muy raros: falla visual (visión doble).

Trastornos del oído y laberinto

muy raros: pérdida o disminución de la audición, tinnitus (zumbidos en los oídos).

Trastornos estomacales e intestinales

muy comunes: náuseas, vómito, diarrea, hemorragia gastrointestinal.

comunes: estreñimiento, boca seca, dolor abdominal, dispepsia, flatulencias, calambres abdominales, úlceras gastrointestinales (posiblemente con hemorragia y perforación)

poco comunes: deseo urgente de vomitar (arcadas), malestares estomacales (ej. sensación de presión en el estómago, distensión abdominal), hematemesis, melena o diarrea con sangrado.

muy raros: estomatitis, glositis, lesiones esofágicas, molestias en el abdomen inferior (ej. colitis hemorrágica o colitis ulcerativa exacerbada/ enfermedad de Crohn), colitis isquémica, pancreatitis, estenosis intestinal diafragmática.

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



Trastornos cutáneos

comunes: sudoración, sarpullido o manchas. **poco comunes:** reacciones cutáneas (ej. picazón).

muy raros: sarpullidos cutáneos graves incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell y otros tipos de sarpullido cutáneo que pueden empeorar por exposición a la luz solar, pérdida de cabello.

Trastornos musculares y del tejido conectivo

raros: debilidad muscular

Trastornos hepáticos y biliares

comunes: incremento en los valores de las enzimas hepáticas.

poco comunes: trastornos de la función hepática, incluyendo hepatitis e ictericia

muy raros: hepatitis fulminante.

Trastornos renales y urinarios

poco comunes: retención de líquido

raros: dificultad o dolor al orinar, disminución de la cantidad de orina.

muy raros: trastornos renales, presencia de sangre o proteína en la orina.

Infecciones e infestaciones

muy raros: hay reportes de un deterioro en la inflamación relacionada con la infección (ej. desarrollo de fascitis necrotizante) en relación temporal con la administración sistémica de AINEs (como diclofenaco sódico presente en Adorlan®). Esto posiblemente está relacionado con el mecanismo de acción de los AINEs. Reportes de meningitis aséptica (especialmente en pacientes con trastornos autoinmunes existentes, como lupus sistémico eritematoso, enfermedad mixta del tejido conectivo) con síntomas como rigidez del cuello, dolor de cabeza, náusea, vómito, fiebre o desorientación.

Trastornos del sistema inmunológico

raros: reacciones de hipersensibilidad. Puede presentarse en la forma de edema facial, inflamación de la lengua y laringe interna con constricción del tracto respiratorio (edema angioneurótico), disnea, broncoespasmo, jadeo, taquicardia, hipotensión que culmina en shock inminente, anafilaxia. En el caso de uno de estos síntomas, que puede presentarse incluso cuando la preparación se usa por primera vez, Adorlan® se deberá discontinuar y será necesario tratamiento médico inmediato.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

comunes: fatiga.

poco comunes: edema

Investigaciones

Muy raros: disminución de la hemoglobina

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



Los medicamentos que contienen diclofenaco (como Adorlan®) pueden estar asociados con un pequeño aumento en el riesgo de ataque cardíaco o accidente cerebrovascular.

Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si observa algún efecto secundario que no se encuentre en este folleto, coméntelo con su médico.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-Adorlan® no debe combinarse con inhibidores de la MAO. En pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los 14 días anteriores al uso del opioide petidina, se observaron interacciones que pusieron la vida con manifestaciones en el sistema nervioso central y las funciones respiratoria y cardiovascular. No pueden descartarse las mismas interacciones con inhibidores de la MAO durante el tratamiento con Adorlan®.

-La administración concomitante de Adorlan® con otros medicamentos depresores centrales, incluido el alcohol, puede potenciar los efectos en el CNS

-El tramadol puede causar convulsiones y aumentar

la capacidad de causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

-Hasta ahora, los resultados de estudios

farmacocinéticos muestran que es improbable que haya interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o anterior de cimetidina (inhibidor enzimático). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y acortar la duración del efecto.

-Interacción entre Tramadol y medicamentos serotoninérgicos

-Otras sustancias activas que inhiben CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y quizá también el metabolismo del metabolito activo O- desmetilado. La importancia clínica de esta interacción no se ha estudiado

-Se recomienda precaución cuando se prescribe conjuntamente diclofenaco con inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol), lo que podría provocar un aumento significativo en las concentraciones plasmáticas máximas y la exposición al diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo de diclofenaco.

-En un número limitado de estudios, la administración preoperatoria o posoperatoria del antiemético antagonista de 5-HT3 ondansetrón aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

-Debe tenerse cautela durante el tratamiento concomitante con Adorlan® y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) debido a reportes de elevación del INR con aumento de hemorragia y equimosis en algunos pacientes tratados con tramadol. Además, los NSAID, incluido el diclofenaco, intensifican los efectos de anticoagulantes como la warfarina

-La administración concomitante de varios NSAID eleva el riesgo de úlceras y

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



hemorragia gastrointestinales debido a un efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Adorlan® y otro NSAID

-La administración concomitante de Adorlan® y digoxina o litio puede aumentar la concentración de estos medicamentos en la sangre. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y AINEs en pacientes puede exacerbar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular (TFG) y aumentar los niveles de glucósido en plasma. Es necesario revisar la concentración sérica de litio. Se recomienda revisar la concentración sérica de digoxina.

-Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el diclofenaco pueden reducir el efecto de diuréticos y antihipertensivos. En pacientes con función renal alterada (p. ej., pacientes deshidratados o ancianos con disfunción renal), la administración concomitante de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un antagonista de la angiotensina II y un medicamento que inhibe la ciclooxigenasa puede deteriorar más la función renal, con posibilidad de insuficiencia renal aguda, casi siempre reversible. Por lo tanto, la combinación sólo debe usarse con cuidado, sobre todo en pacientes ancianos. Debe solicitarse a los pacientes que tomen cantidades suficientes de líquido y deben considerarse las revisiones regulares de los parámetros renales después de iniciar el tratamiento combinado. El uso concomitante de Adorlan® y diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

-Posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando se administran AINEs con tacrolimus.

-Colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.

-Glucocorticoides: mayor riesgo de úlceras o hemorragia gastrointestinales

-Inhibidores de la agregación plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico, y SSRI: aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal

-El uso de Adorlan® en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar la concentración sanguínea de éste e incrementar sus efectos tóxicos.

-Los NSAID (como el diclofenaco sódico de Adorlan®) pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

-Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de diclofenaco.

-Cuando se administran NSAID con zidovudina se eleva el riesgo de toxicidad hematológica. Hay evidencia de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos HIV (+) que reciben tratamiento concurrente con zidovudina e ibuprofeno.

INSERTO

Tomando otros medicamentos

Interacción entre Adorlan® y medicamentos serotoninérgicos

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



Algunos medicamentos pueden interferir con su tratamiento. Por favor, informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, aun cuando sean sin prescripción.

Adorlan® no debe ser utilizado junto con inhibidores de la MAO (ciertos medicamentos para el tratamiento de la depresión).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes:

- Medicamento para tratar la diabetes.**
- Anticoagulantes (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa, como la warfarina)**
- Diuréticos (tabletas para eliminar agua).**
- Litio (utilizado para tratar ciertos problemas mentales).**
- Metotrexato (para algunas enfermedades inflamatorias y algunos tipos de cáncer).**
- Ciclosporina y tacrolimus (utilizados para tratar algunas enfermedades inflamatorias y después de trasplantes).**
- Cualquier otro AINE o inhibidor de COX-2 (ciclo- oxigenasa-2), por ejemplo, aspirina o ibuprofeno.**
- Glicósidos cardiacos (por ejemplo, la digoxina o litio), utilizados para tratar los problemas de corazón.**
- Medicamentos conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (con frecuencia denominados SNRIs) utilizados para tratar la depresión.**
- Esteroides orales (fármacos antiinflamatorios).**
- Medicamentos utilizados para tratar problemas cardiacos o la presión arterial alta, por ejemplo, beta- bloqueadores o inhibidores de la ECA.**
- Sulfinpirazona (un medicamento utilizado para tratar la gota) o voriconazol (un medicamento utilizado para tratar las infecciones fúngicas).**
- Inhibidores potentes de CYP2C9 (como voriconazol) Su médico le indicará cuáles son los medicamentos que puede tomar junto con Adorlan® y en qué dosis.**

El riesgo de efectos secundarios aumenta,

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



-Si usted toma tranquilizantes, medicamentos para dormir, otros analgésicos tales como: morfina y codeína (también medicamentos para la tos) y alcohol durante la administración de Adorlan®. Se puede sentir somnoliento y sentir que puede desmayarse. Si esto sucede avise a su médico.

-Si usted toma medicamentos que pueden causar convulsiones (crisis) tales como ciertos antidepresivos. El riesgo de tener una crisis puede aumentar si se administra Adorlan® al mismo tiempo. Su médico le dirá si Adorlan® es adecuado para usted.

-Si usted está tomando inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la MAO (para el tratamiento de la depresión). Adorlan® puede interactuar con estos medicamentos y usted puede experimentar síntomas tales como confusión, decaimiento, fiebre, sudoración, movimientos no coordinados de las extremidades (brazos y/o piernas) u ojos, agitación no controlada de los músculos o diarrea.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando anticoagulantes cumarínicos (medicamentos para hacer la sangre menos viscosa), como por ejemplo la warfarina. El efecto de estos medicamentos sobre la coagulación de la sangre puede verse afectado y es posible que ocurra sangrado.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando AINEs (como ácido acetil salicílico (Aspirina), ibuprofeno, entre otros) o glucocorticoides (dexametasona, prednisona, betametasona, entre otros), puede incrementar el riesgo de úlceras y hemorragia gastrointestinal, debido al efecto sinérgico. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Adorlan® y otros AINEs y glucocorticoides.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando diuréticos ahorradores de potasio (fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial), ciclosporina, tacrolimus o trimetoprima puede estar asociado con un aumento en los niveles séricos de potasio, que por lo tanto deben ser vigilados con frecuencia.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando con tacrolimus, es posible un aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

-Si usted toma colestipol y colestiramina: estos agentes pueden inducir un retraso o una disminución en la absorción de diclofenaco. Por lo tanto, se recomienda al médico administrar diclofenaco al menos una hora antes o de 4 a 6 horas después de la administración de colestipol / colestiramina.

-Si usted durante el tratamiento con Adorlan® está tomando ciclosporina, puede incrementar el riesgo de nefrotoxicidad (toxicidad sobre los riñones).

Respecto a la respuesta dada al requerimiento para el ítem de indicaciones, la Sala le manifiesta al interesado remitirse al numeral 3.4.3 de la presente Acta. Adicionalmente, la

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



Sala recomienda negar la Información para el prescriptor versión 7.0 de julio de 2019 e Inserto versión 4.0 de julio de 2019 (Basado en CCDS ver. 7.0), por cuanto no se ajustan a lo emitido en el mencionado concepto.

3.1.9.4 DICLOFENACO INYECTABLE 75 MG/3 ML

Expediente: 32375
Radicado: 20211028145
Fecha: 18/02/2021
Interesado: GENFAR S.A.

Composición: Cada ampolleta con 3ml de solución inyectable contiene diclofenaco sodico 75mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Analgesico, antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Adminístrese con precaución en pacientes con asma, broncoespasmo, desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión CO_DICLOFENACO_SOL-INY_75MG-3ML_PIL_L. Revisión: Enero 2021 allegado mediante radicado 20211028145
- Información para prescribir versión CO_DICLOFENACO_SOL-INY_75MG-3ML_RIF_L. Revisión: Enero 2021 allegado mediante radicado 20211028145

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



Nueva dosificación

FOLLETO

Como usar Diclofenaco

La dosis más baja efectiva deberá ser usada durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas, si usted tiene una infección, consulte con su medico inmediatamente si los síntomas (como fiebre y dolor) persisten o empeoran.

Nuevas contraindicaciones

INFORMACION FARMACOLÓGICA

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Al igual que otros AINEs, diclofenaco está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardiaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de la gestación.

FOLLETO

Qué necesita saber antes de empezar a usar Diclofenaco

Es importante que utilice la dosis más pequeña que alivie o controle el dolor y no debe tomar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

NO USE DICLOFENACO

- Si es alérgico al diclofenaco sódico, al metabisulfito de sodio (u otros sulfitos) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para

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



respirar), dolor en el pecho, urticaria (reacción alérgica en la piel con picores) rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta y/o las extremidades (signos de angioedema). Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.

-Si ha tenido anteriormente una hemorragia de estómago o duodeno, ha sufrido en dos o más ocasiones, una perforación del aparato digestivo mientras tomaba un medicamento anti-inflamatorio no esteroideo.

-Si padece actualmente o ha padecido en más de una ocasión una úlcera o una hemorragia de estómago o duodeno.

-Si sufre enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activas (enfermedades que producen diarrea con o sin sangre y dolor abdominal).

-Si padece una enfermedad de riñón grave.

-Si tiene una enfermedad de hígado grave.

-Si tiene una enfermedad cardíaca establecida y/o una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo, si ha tenido un ataque al corazón, ictus, mini-ictus (TIA) o bloqueos en los vasos sanguíneos del corazón o del cerebro, o una operación para eliminar alguna obstrucción o hacerle un bypass coronario.

-Si tiene o ha tenido problemas con la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica)

-Si se encuentra en el tercer trimestre del embarazo.

-Si sufre alteraciones en la coagulación de la sangre.

Nuevas precauciones o advertencias

INFORMACION FARMACOLÓGICA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Al igual que otros AINEs, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección

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



debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, diclofenaco, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. 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 advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINEs debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y los

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



datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo. En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINEs diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

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



Riesgos de reacciones hepáticas

Los pacientes con insuficiencia hepática que se les ponga en tratamiento con diclofenaco deberán monitorizarse porque podría empeorar su situación.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anomalías que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tender especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenaco en tales casos. El cese del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección tras la administración de Diclofenaco vía intramuscular, incluidas necrosis en el lugar de la inyección y embolia cutis medicamentosa, también conocida como Síndrome de Nicolau (particularmente después de la administración subcutánea accidental). Se debe seleccionar la aguja y seguir la técnica de inyección adecuadas durante la administración i.m. de Diclofenaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones.

Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha

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



observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Diclofenaco para aliviar la fiebre o el dolor relacionado con la infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

FOLLETO

Asegúrese antes de tomar diclofenaco, de que su médico sabe:

- Si fuma
- Si tiene diabetes
- Si tiene angina, coágulos de sangre, tensión arterial alta, colesterol alto o triglicéridos altos
- Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tiempo más corto posible.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

-Si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso sin síntomas previos de alerta.

Este riesgo es mayor cuando se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.

-Si sufre alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad leve del corazón, enfermedad del hígado o riñón, tensión arterial elevada (hipertensión), trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática.

-si está tomando otros medicamentos antiinflamatorios, corticoides, anticoagulantes, o antidepresivos porque aumenta el riesgo de úlcera y/o de sangrado gastrointestinal (ver apartado "Otros medicamentos y Diclofenaco").

-si está tomando medicamentos para la tensión o ciclosporina, porque aumenta el riesgo de sufrir daño sobre los riñones (ver apartado "Otros medicamentos y Diclofenaco").

Informe a su medico

-Usted tiene una infección: Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Si usted esta tomando este medicamento mientras presenta una infección y los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a su médico inmediatamente.

-si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico. También debe comentarle la utilización de otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

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



- si padece la enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa pues los medicamentos del tipo Diclofenaco pueden empeorar estas patologías.
- si tiene la tensión arterial alta, niveles elevados de colesterol o de triglicéridos, diabetes o es fumador (factores de riesgo cardiovasculares), su médico deberá reevaluar periódicamente si debe continuar su tratamiento con este medicamento, especialmente si lleva más de 4 semanas de tratamiento.
- si tiene insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones en la sangre, tendrá que realizarse análisis de sangre frecuentes durante su tratamiento. Esto permitirá controlar el funcionamiento de su hígado (nivel de transaminasas) o de sus riñones (nivel de creatinina) o de la sangre (niveles de linfocitos, eritrocitos y plaquetas). Con ello su médico podrá decidir interrumpir o cambiarle la dosis de Diclofenaco.
- si se ha sometido recientemente o se va a someter a una intervención quirúrgica del estómago o el intestino antes de usar este medicamento, ya que Diclofenaco puede empeorar a veces la cicatrización de las heridas en el intestino después de una intervención quirúrgica.
- si observa reacciones en el lugar de la inyección. Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección después de la administración intramuscular (técnica utilizada para administrar un medicamento profundamente en los músculos) de diclofenaco, incluyendo dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento, hinchazón/bulto duro, úlcera, a veces con hematomas o acumulación de pus, y destrucción de la piel y el tejido debajo de la piel (particularmente después de una administración incorrecta en el tejido graso) – fenómeno conocido como síndrome de Nicolau.

Pacientes con problemas cardiovasculares

Los medicamentos como Diclofenaco se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (“infarto de miocardio”) o cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado.

Si usted tiene problemas de corazón, antecedentes de ataques

cerebrales o piensa que puede tener riesgo de sufrírselos (por ejemplo, tiene la tensión arterial alta, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol o los triglicéridos, o es fumador) y su médico decide tratarle con este medicamento, no debe tomar más de 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con enfermedad de corazón y/o tensión arterial elevada (hipertensión).

En general, es muy importante tomar la dosis eficaz más baja de Diclofenaco durante el menor tiempo posible que le alivie el dolor y/o la inflamación para reducir el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Si nota dolor en el pecho, respiración entrecortada, debilidad o dificultad para hablar mientras esté tomando Diclofenaco, contacte inmediatamente con su médico.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

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



Los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos más frágiles o con bajo peso corporal, pueden ser más sensibles a los efectos de Diclofenaco. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que les ocurran.

Nuevas reacciones adversas

INFORMACION FARMACOLÓGICA

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Diclofenaco solución inyectable como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Infecciones e infestaciones	
Muy raras:	Absceso en el lugar de la inyección.
Frecuencia no conocida	Necrosis en el lugar de la inyección. Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección (incluyendo la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y complicaciones bacterianas de la infección).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica),

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



Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
Muy raras:	Angioedema (inclusive edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras:	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo.
Raras:	Somnolencia.
Muy raras	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo.
Muy raras	Tinnitus, alteración del oído.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes*	Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico,
Frecuencia no	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	

* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día)

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización (frecuencia no conocida)
La siguiente reacción adversa deriva de la experiencia poscomercialización con Diclofenaco. Dado que esta reacción se notificó voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto, se ha clasificado como no conocida.

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



Reacciones en el lugar de la inyección	
No conocida	Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

FOLLETO

Posibles efectos Adversos:

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Deje de usar este medicamento y consulte inmediatamente con su médico si advierte:

Cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento con este medicamento seguido de sangrado rectal o diarrea con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con frecuencia no conocida, no puede determinarse a partir de los datos disponibles). Dolor de pecho, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis. Otros efectos adversos que se han notificado con el uso de este medicamento son los siguientes:

Efectos adversos frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes)

Trastornos del sistema nervioso

- dolor de cabeza
- mareo

Trastornos del oído y del laberinto

- vértigo

Trastornos gastrointestinales

- náuseas
- vómitos
- diarreas
- acidez
- dolor abdominal
- gases

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



-falta de apetito

Trastornos hepato biliares

-alteraciones en los resultados de los análisis de sangre sobre el funcionamiento del hígado (aumento de las transaminasas séricas)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

-erupción en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

-Reacción, endurecimiento y dolor en el lugar de la aplicación

Efectos poco frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 10 pacientes):

Trastornos cardíacos (a dosis altas durante tratamientos prolongados)

-palpitaciones

-un fuerte dolor en el pecho repentino (síntomas de infarto de miocardio o de un ataque al corazón)

-respiración entrecortada, dificultad para respirar tumbado, hinchazón de pies y piernas (signos de insuficiencia cardíaca)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Efectos adversos raros (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos del sistema inmunológico

-hinchazón en la cara, ojos, o lengua, dificultad para tragar, jadeos, ronchas y picor generalizado, erupción en la piel, fiebre, calambres abdominales, molestias u opresión en el pecho, dificultad para respirar, mareos, inconsciencia (reacción alérgica grave)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos del sistema nervioso

-somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

-asma

Trastornos gastrointestinales

-dolor de estómago

-reflujo

-diarrea con sangre

-úlceras gástricas o intestinales con o sin sangrado o perforación (vómitos de sangre y aparición de sangre en heces). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

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



Trastornos hepatobiliares

- alteración de la función del hígado
- hepatitis con o sin coloración amarillenta. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- ronchas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- retención de líquidos, con hinchazón (edema)
- aparición de una costra negra en la piel

Efectos adversos muy raros (aparecen en menos de 1 de cada 10.1pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

- signos de falta de células de la sangre que produce cansancio, dolor de cabeza, falta de aire al hacer ejercicio, mareos, palidez (anemia), infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (leucopenia), sangrados o más moretones de lo normal (trombocitopenia)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos del sistema inmunológico

- hinchazón en la cara

Trastornos psiquiátricos

- desorientación
- depresión
- insomnio
- pesadillas
- irritabilidad
- reacciones psicóticas

Trastornos del sistema nervioso

- sensación de hormigueo
- trastornos de la memoria
- convulsiones
- ansiedad
- temblor
- meningitis (inflamación de las membranas que envuelven al cerebro) con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico
- trastornos del gusto
- infarto cerebral

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



Trastornos oculares

- visión borrosa
- visión doble

Trastornos del oído y del laberinto

- zumbidos en los oídos

Trastornos vasculares

- hipertensión (presión arterial alta)
- vasculitis (inflamación de las paredes de los vasos)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- dificultad al respirar, silbidos al respirar (neumonitis)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos gastrointestinales

- empeoramiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- estreñimiento
- hinchazón de la lengua (glositis)
- inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- problemas para tragar (alteración esofágica)
- dolor intenso en la parte alta del abdomen, náuseas, vómitos y pérdida de apetito (signos de pancreatitis).

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- reacciones graves en la piel con erupción, enrojecimiento, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de piel, acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (síndrome de Steve Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico
- erupción generalizada (eczema)
- enrojecimiento (eritema y eritema multiforme)
- descamación de la piel (dermatitis exfoliativa)
- pérdida de cabello
- alergia al sol (reacción de fotosensibilidad)
- aparición de moretones (púrpura)
- picor

Trastornos renales y urinarios

- anomalías del funcionamiento de los riñones que provocan hinchazón en pies o piernas y disminución súbita de la cantidad de orina (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar renal)
- sangre en orina (hematuria)

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



-espuma en orina (síndrome nefrótico)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Infecciones e infestaciones

-infección en el lugar de la inyección.

Casos aislados

Trastornos hepatobiliares

-Anomalías en el funcionamiento del hígado que provocan coloración amarillenta en piel y ojos, fiebre, con dolor de la parte superior de la tripa y moretones (insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Frecuencia no conocida

-Lesión de los tejidos en el lugar de inyección.

-Síndrome de Nicolau – observado con una fuerte sensación inmediata de dolor en el lugar de la inyección seguido por enrojecimiento, hinchazón, bulto, que puede ser con el bloqueo de los vasos sanguíneos que resulta en la destrucción de la piel y el tejido debajo de la piel.

-Diclofenaco puede enmascarar signos y síntomas de infección o empeoramiento de la infección como fiebre y dolor, si usted toma este medicamento mientras tiene una infección o los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este folleto.

Nuevas interacciones

INFORMACION FARMACOLÓGICA

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

(Inclusive las observadas con otras formas de administración de diclofenaco).

-Litio: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

-Digoxina: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

-Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

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



-Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

-Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

-Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

-Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

-Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

-Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

-Metotrexato: Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

-Ciclosporina: Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

-Antibacterianos:

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



Quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

-Inhibidores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

-Fenitoína: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

-Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

-Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

-Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

-Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción.

-Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

FOLLETO:

Otros medicamentos y Diclofenaco

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar otro medicamento.

Ciertos medicamentos pueden interferir con Diclofenaco; en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que contienen litio o inhibidores de la recaptación de la serotonina (para tratar algunos tipos de depresión),
- medicamentos que contienen metotrexato (para tratar la artritis reumatoide y el cáncer),
- medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus (para después de los trasplantes),
- medicamentos que contienen trimetoprim (para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario),

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



- medicamentos para tratar problemas del corazón (digoxina, antagonistas del calcio tales como verapamilo o isradipino),
- medicamentos utilizados para tratar la diabetes, excepto la insulina,
- medicamentos para controlar la tensión arterial (diuréticos, beta bloqueantes e inhibidores de la ECA),
- medicamentos para prevenir coágulos en la sangre,
- medicamentos que contienen quinolona o ceftriaxona (para tratar las infecciones,
- corticoides (medicamentos que reducen la inflamación y la acción del sistema inmunitario),
- otros medicamentos del mismo grupo de Diclofenaco (antiinflamatorios no esteroideos), como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno,
- medicamentos que contienen voriconazol (un medicamento utilizado en el tratamiento de infecciones por hongos),
- fenitoina (un medicamento utilizado para tratar los ataques epilépticos),
- medicamentos que contienen misoprostol (para tratar las úlceras de estómago),
- medicamentos que contienen colestiramina y colestipol (para disminuir los niveles de colesterol en sangre),
- medicamentos que contienen pentazocina (para aliviar los dolores),
- medicamento antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas (rifampicina).

Como norma general, las ampollas de Diclofenaco no deberán mezclarse con otras soluciones inyectables.

Uso de Diclofenaco con alimentos, bebidas y alcohol

La ingesta de bebidas alcohólicas junto con el uso de este medicamento puede aumentar su toxicidad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos, únicamente con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

INFORMACION FARMACOLÓGICA

Dosis y vía de administración

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



Dosis usual adultos:

Inyección intramuscular profunda en músculo glúteo. 75 mg una vez al día (dos veces diariamente en casos severos) por un máximo de dos días.

Dosis usual pediátrica: La seguridad y eficacia no han sido establecidas.

FOLLETO

Como usar Diclofenaco

La dosis más baja efectiva deberá ser usada durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas, si usted tiene una infección, consulte con su medico inmediatamente si los síntomas (como fiebre y dolor) persisten o empeoran.

Nuevas contraindicaciones:

INFORMACION FARMACOLÓGICA

- Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Al igual que otros AINEs, diclofenaco está también contraindicado en pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs.
- Úlcera /hemorragia/perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tercer trimestre de la gestación.
- Antecedente reciente de revascularización coronaria.

FOLLETO

Qué necesita saber antes de empezar a usar Diclofenaco

Es importante que utilice la dosis más pequeña que alivie o controle el dolor y no debe tomar este medicamento más tiempo del necesario para controlar sus síntomas.

NO USE DICLOFENACO

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



- Si es alérgico al diclofenaco sódico, al metabisulfito de sodio (u otros sulfitos) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si es alérgico o ha tenido reacciones alérgicas al ácido acetilsalicílico u otros analgésicos (medicamentos para tratar el dolor) similares. Las reacciones pueden incluir asma (dificultad para respirar), dolor en el pecho, urticaria (reacción alérgica en la piel con picores) rinitis aguda (inflamación de la mucosa nasal) o hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta y/o las extremidades (signos de angioedema). Si cree que puede ser alérgico consulte a su médico.
- Si ha tenido anteriormente una hemorragia de estómago o duodeno, ha sufrido en dos o más ocasiones, una perforación del aparato digestivo mientras tomaba un medicamento anti-inflamatorio no esteroideo.
- Si padece actualmente o ha padecido en más de una ocasión una úlcera o una hemorragia de estómago o duodeno.
- Si sufre enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa activas (enfermedades que producen diarrea con o sin sangre y dolor abdominal).
- Si padece una enfermedad de riñón grave.
- Si tiene una enfermedad de hígado grave.
- Si tiene una enfermedad cardíaca establecida y/o una enfermedad cerebrovascular, por ejemplo, si ha tenido un ataque al corazón, ictus, mini-ictus (TIA) o bloqueos en los vasos sanguíneos del corazón o del cerebro, o una operación para eliminar alguna obstrucción o hacerle un bypass coronario.
- Si tiene o ha tenido problemas con la circulación sanguínea (enfermedad arterial periférica)
- Si se encuentra en el tercer trimestre del embarazo.
- Si sufre alteraciones en la coagulación de la sangre.
- Antecedente reciente de revascularización coronaria.

Nuevas advertencias y precauciones:

INFORMACION FARMACOLÓGICA

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

General

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva.

Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido

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



exposición previa al medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Al igual que otros AINEs, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Riesgos gastrointestinales

Durante el tratamiento con AINEs, entre los que se encuentra el diclofenaco, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo es mayor en los ancianos. Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Al igual que los demás AINEs, diclofenaco, se ha de tener precaución cuando se prescriba diclofenaco en pacientes con síntomas indicativos de alteraciones gastrointestinales o con antecedentes de úlcera gástrica o intestinal, hemorragias o perforación. El riesgo de hemorragia gastrointestinal es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación. En los ancianos aumenta la frecuencia de reacciones adversas de los AINEs en especial hemorragias gastrointestinales y perforación, que pueden terminar en muerte. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor efectiva. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.ej. 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 advertir a los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, y en especial a los ancianos que comuniquen inmediatamente al médico cualquier síntoma abdominal infrecuente (especialmente los de sangrado gastrointestinal) durante el tratamiento y en particular en los estadios iniciales. Se debe recomendar una precaución especial a aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los corticoides sistémicos, anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos, los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico y antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Si se produjera una hemorragia gastrointestinal o una úlcera en pacientes en tratamiento con diclofenaco, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente.

Los AINEs debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Los AINE, incluido el diclofenaco, pueden aumentar el riesgo de fuga anastomótica gastrointestinal. Se recomienda una vigilancia médica estrecha y precaución cuando se utilice diclofenaco después de una intervención quirúrgica gastrointestinal.

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



Riesgos cardiovasculares o cerebrovasculares

Se debe tener una precaución especial en pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca (clasificación I de NYHA), ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

En consecuencia, los pacientes que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (clasificación I de NYHA) y los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (p.ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, hábito tabáquico) solo se deben tratar con diclofenaco tras una cuidadosa consideración y a dosis de ≤ 100 mg diarios, en el caso de tratamientos de más de 4 semanas. Dado que los riesgos cardiovasculares de diclofenaco pueden incrementarse con la dosis y la duración del tratamiento, se debe utilizar la dosis diaria eficaz más baja y la duración del tratamiento más corta posible. Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuación del tratamiento y la respuesta al mismo, especialmente cuando el tratamiento dura más de 4 semanas.

Los pacientes deben estar atentos ante signos y síntomas de acontecimientos trombóticos arteriales graves (p. ej. dolor de pecho, respiración entrecortada, debilidad, dificultad para hablar), que puede suceder sin previo aviso. En tales casos, los pacientes deben saber que tienen que acudir inmediatamente al médico.

Efectos hematológicos

El tratamiento con Diclofenaco sólo se recomienda durante un breve período de tiempo. Pero si se administra Diclofenaco durante un período más prolongado, es aconsejable, como ocurre con otros AINEs, efectuar recuentos hemáticos.

Como otros AINEs diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con problemas de hemostasia deben ser cuidadosamente controlados.

Efectos respiratorios (asma preexistente)

En pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir pólipos nasales), enfermedad pulmonar obstructiva crónica o infecciones crónicas del tracto respiratorio (especialmente si están unidos a síntomas similares a la rinitis alérgica), son más frecuentes que en otros pacientes las reacciones por AINEs como exacerbaciones de asma (también llamado intolerancia a analgésico/asma por analgésicos), edema de Quincke o urticaria. Por tanto, se recomienda precaución especial en estos pacientes (estar preparado para emergencias). Esto también es aplicable a pacientes que son alérgicos a otras sustancias, p.ej. con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Riesgos de reacciones cutáneas graves

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, y necrosis epidérmica tóxica con una

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



frecuencia muy rara, menor de un caso cada 10.000 pacientes en asociación con la utilización de AINEs. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al comienzo del tratamiento: la aparición de dicha reacción adversa ocurre en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de diclofenaco ante los primeros síntomas de eritema cutáneo, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Riesgos de reacciones hepáticas

Los pacientes con insuficiencia hepática que se les ponga en tratamiento con diclofenaco deberán monitorizarse porque podría empeorar su situación.

Los AINEs, incluido el diclofenaco, pueden producir una elevación de los enzimas hepáticos. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco debería controlarse la función hepática como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática muestran anormalidades que persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos de desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan otros síntomas (p.ej. eosinofilia, rash) deberá interrumpirse el tratamiento. Puede aparecer una hepatitis sin síntomas prodrómicos. En pacientes con porfiria, diclofenaco puede desencadenar un episodio agudo.

Efectos renales

Debido a que se han comunicado casos de retención de líquidos y edema asociado al tratamiento con AINEs, incluido el diclofenaco, se deberá tender especial precaución en los pacientes con función cardíaca o renal alteradas, antecedentes de hipertensión, en personas de edad avanzada, en los pacientes que están siendo tratados concomitantemente con diuréticos o con otros medicamentos que puedan afectar la función renal de forma significativa y en aquellos con depleción sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, p.ej. en la fase pre- o postoperatoria de intervenciones quirúrgicas mayores. Por lo tanto, como medida cautelar, se recomienda controlar la función renal cuando se administre diclofenaco en tales casos. El cese del tratamiento, suele ir seguido de la recuperación hasta el estado previo al mismo.

Reacciones en el lugar de la inyección

Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección tras la administración de Diclofenaco vía intramuscular, incluidas necrosis en el lugar de la inyección y embolia cutis medicamentosa, también conocida como Síndrome de Nicolau (particularmente después de la administración subcutánea accidental). Se debe seleccionar la aguja y seguir la técnica de inyección adecuadas durante la administración i.m. de Diclofenaco.

Uso en pacientes de edad avanzada

Los ancianos sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Asimismo, y teniendo en cuenta las medidas básicas de precaución médica, se requiere

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



especial precaución en pacientes ancianos frágiles o con bajo peso corporal.

Enmascaramiento de los síntomas de las infecciones.

Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administra Diclofenaco para aliviar la fiebre o el dolor relacionado con la infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

FOLLETO

Asegúrese antes de tomar diclofenaco, de que su médico sabe:

- Si fuma
- Si tiene diabetes
- Si tiene angina, coágulos de sangre, tensión arterial alta, colesterol alto o triglicéridos altos
- Los efectos adversos se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el periodo de tiempo más corto posible.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

-Si ha tenido o desarrolla una úlcera, hemorragia o perforación en el estómago o en el duodeno pudiéndose manifestar por un dolor abdominal intenso o persistente y/o por heces de color negro o incluso sin síntomas previos de alerta.

Este riesgo es mayor cuando se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y en los ancianos. En estos casos su médico considerará la posibilidad de asociar un medicamento protector del estómago.

-Si sufre alguna de las siguientes afecciones: asma, enfermedad leve del corazón, enfermedad del hígado o riñón, tensión arterial elevada (hipertensión), trastornos hemorrágicos u otros trastornos de la sangre incluyendo porfiria hepática.

-si está tomando otros medicamentos antiinflamatorios, corticoides, anticoagulantes, o antidepresivos porque aumenta el riesgo de úlcera y/o de sangrado gastrointestinal (ver apartado “Otros medicamentos y Diclofenaco”).

-si está tomando medicamentos para la tensión o ciclosporina, porque aumenta el riesgo de sufrir daño sobre los riñones (ver apartado “Otros medicamentos y Diclofenaco”).

Informe a su medico

-Usted tiene una infección: Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y en complicaciones bacterianas de la varicela. Si usted esta tomando este medicamento

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



mientras presenta una infección y los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a su médico inmediatamente.

-si toma simultáneamente medicamentos que alteran la coagulación de la sangre o aumentan el riesgo de úlceras, como anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios del tipo del ácido acetilsalicílico. También debe comentarle la utilización de otros medicamentos que podrían aumentar el riesgo de dichas hemorragias como los corticoides y los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

-si padece la enfermedad de Crohn o una colitis ulcerosa pues los medicamentos del tipo Diclofenaco pueden empeorar estas patologías.

-si tiene la tensión arterial alta, niveles elevados de colesterol o de triglicéridos, diabetes o es fumador (factores de riesgo cardiovasculares), su médico deberá reevaluar periódicamente si debe continuar su tratamiento con este medicamento, especialmente si lleva más de 4 semanas de tratamiento.

-si tiene insuficiencia hepática, insuficiencia renal o alteraciones en la sangre, tendrá que realizarse análisis de sangre frecuentes durante su tratamiento. Esto permitirá controlar el funcionamiento de su hígado (nivel de transaminasas) o de sus riñones (nivel de creatinina) o de la sangre (niveles de linfocitos, eritrocitos y plaquetas). Con ello su médico podrá decidir interrumpir o cambiarle la dosis de Diclofenaco.

-si se ha sometido recientemente o se va a someter a una intervención quirúrgica del estómago o el intestino antes de usar este medicamento, ya que Diclofenaco puede empeorar a veces la cicatrización de las heridas en el intestino después de una intervención quirúrgica.

-si observa reacciones en el lugar de la inyección. Se han notificado reacciones en el lugar de la inyección después de la administración intramuscular (técnica utilizada para administrar un medicamento profundamente en los músculos) de diclofenaco, incluyendo dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento, hinchazón/bulto duro, úlcera, a veces con hematomas o acumulación de pus, y destrucción de la piel y el tejido debajo de la piel (particularmente después de una administración incorrecta en el tejido graso) – fenómeno conocido como síndrome de Nicolau.

Pacientes con problemas cardiovasculares

Los medicamentos como Diclofenaco se pueden asociar con un aumento del riesgo de sufrir ataques cardíacos (“infarto de miocardio”) o cerebrales, especialmente cuando se emplean en dosis altas y en tratamientos prolongados. No exceda la dosis ni la duración del tratamiento recomendado.

Si usted tiene problemas de corazón, antecedentes de ataques cerebrales o piensa que puede tener riesgo de sufrirlos (por ejemplo, tiene la tensión arterial alta, sufre diabetes, tiene aumentado el colesterol o los triglicéridos, o es fumador) y su médico decide tratarle con este medicamento, no debe tomar más de 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Asimismo, este tipo de medicamentos pueden producir retención de líquidos, especialmente en pacientes con enfermedad de corazón y/o tensión arterial elevada

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



(hipertensión).

En general, es muy importante tomar la dosis eficaz más baja de Diclofenaco durante el menor tiempo posible que le alivie el dolor y/o la inflamación para reducir el riesgo de efectos adversos cardiovasculares.

Si nota dolor en el pecho, respiración entrecortada, debilidad o dificultad para hablar mientras esté tomando Diclofenaco, contacte inmediatamente con su médico.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos más frágiles o con bajo peso corporal, pueden ser más sensibles a los efectos de Diclofenaco. Por ello es especialmente importante que los pacientes de edad avanzada informen inmediatamente al médico de los efectos adversos que les ocurran.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACION FARMACOLÓGICA

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

Las reacciones adversas (de ensayos clínicos y/o notificaciones espontáneas o referencias bibliográficas) se clasifican por órganos y sistemas de MedDRA, por orden de frecuencia, las más frecuentes primero. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Además, cada intervalo de frecuencia utiliza la siguiente convención (CIOMS III) para cada reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$) a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas incluyen las comunicadas tanto con Diclofenaco solución inyectable como con otras formas farmacéuticas de diclofenaco tanto en tratamientos a corto como a largo plazo.

Infecciones e infestaciones	
Muy raras:	Absceso en el lugar de la inyección.

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



Frecuencia no conocida	Necrosis en el lugar de la inyección. Diclofenaco puede enmascarar los síntomas de la infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por lo tanto, empeorar el resultado de la infección (incluyendo la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y complicaciones bacterianas de la viremia).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica),
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).
Muy raras:	Angioedema (inclusive edema facial).
Trastornos psiquiátricos	
Muy raras:	Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea, mareo.
Raras:	Somnolencia.
Muy raras	Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.
Trastornos oculares	
Muy raras	Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo.
Muy raras	Tinnitus, alteración del oído.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor
Frecuencia no	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares	

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



* La frecuencia refleja los datos de tratamientos prolongados a altas dosis (150 mg/día)

Datos procedentes de ensayos clínicos y los datos epidemiológicos indican de forma consistente un incremento en el riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) asociado al uso de diclofenaco, particularmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo.

Reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización (frecuencia no conocida)

La siguiente reacción adversa deriva de la experiencia poscomercialización con Diclofenaco. Dado que esta reacción se notificó voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por lo tanto, se ha clasificado como no conocida.

Reacciones en el lugar de la inyección	
No conocida	Embolia cutis medicamentosa (síndrome de Nicolau)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

FOLLETO

Posibles efectos adversos:

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves.

Deje de usar este medicamento y consulte inmediatamente con su médico si advierte:

Cólicos abdominales leves y dolor abdominal a la palpación que comienza poco después de iniciar el tratamiento con este medicamento seguido de sangrado rectal o diarrea con sangre observadas normalmente dentro de las 24 horas posteriores a la aparición del dolor abdominal (con frecuencia no conocida, no puede determinarse a partir de los datos disponibles). Dolor de pecho, que puede ser un signo de una reacción alérgica potencialmente grave llamada síndrome de Kounis. Otros efectos adversos que se han notificado con el uso de este medicamento son los siguientes:

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



Efectos adversos frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes)

Trastornos del sistema nervioso

- dolor de cabeza
- mareo

Trastornos del oído y del laberinto

- vértigo

Trastornos gastrointestinales

- náuseas
- vómitos
- diarreas
- acidez
- dolor abdominal
- gases
- falta de apetito

Trastornos hepatobiliares

- alteraciones en los resultados de los análisis de sangre sobre el funcionamiento del hígado (aumento de las transaminasas séricas)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

- erupción en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Reacción, endurecimiento y dolor en el lugar de la aplicación

Efectos poco frecuentes (aparecen en al menos 1 de cada 100 pacientes):

Trastornos cardíacos (a dosis altas durante tratamientos prolongados)

- palpitaciones
- un fuerte dolor en el pecho repentino (síntomas de infarto de miocardio o de un ataque al corazón)

- respiración entrecortada, dificultad para respirar tumbado, hinchazón de pies y piernas (signos de insuficiencia cardiaca)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Efectos adversos raros (aparecen en al menos 1 de cada 1000 pacientes):

Trastornos del sistema inmunológico

- hinchazón en la cara, ojos, o lengua, dificultad para tragar, jadeos, ronchas y picor generalizado, erupción en la piel, fiebre, calambres abdominales, molestias u opresión en

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



**el pecho, dificultad para respirar, mareos, inconsciencia (reacción alérgica grave)
Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico**

Trastornos del sistema nervioso

-somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

-asma

Trastornos gastrointestinales

-dolor de estómago

-reflujo

-diarrea con sangre

-úlceras gástricas o intestinales con o sin sangrado o perforación (vómitos de sangre y aparición de sangre en heces). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos hepatobiliares

-alteración de la función del hígado

-hepatitis con o sin coloración amarillenta. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

-ronchas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

-retención de líquidos, con hinchazón (edema)

-aparición de una costra negra en la piel

Efectos adversos muy raros (aparecen en menos de 1 de cada 10.1pacientes):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

-signos de falta de células de la sangre que produce cansancio, dolor de cabeza, falta de aire al hacer ejercicio, mareos, palidez (anemia), infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (leucopenia), sangrados o más moretones de lo normal (trombocitopenia)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos del sistema inmunológico

-hinchazón en la cara

Trastornos psiquiátricos

-desorientación

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



- depresión
- insomnio
- pesadillas
- irritabilidad
- reacciones psicóticas

Trastornos del sistema nervioso

- sensación de hormigueo
- trastornos de la memoria
- convulsiones
- ansiedad
- temblor
- meningitis (inflamación de las membranas que envuelven al cerebro) con síntomas como fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante. Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico
- trastornos del gusto
- infarto cerebral

Trastornos oculares

- visión borrosa
- visión doble

Trastornos del oído y del laberinto

- zumbidos en los oídos

Trastornos vasculares

- hipertensión (presión arterial alta)
- vasculitis (inflamación de las paredes de los vasos)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

- dificultad al respirar, silbidos al respirar (neumonitis)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos gastrointestinales

- empeoramiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- estreñimiento
- hinchazón de la lengua (glositis)
- inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- problemas para tragar (alteración esofágica)
- dolor intenso en la parte alta del abdomen, náuseas, vómitos y pérdida de apetito (signos de pancreatitis).

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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



-reacciones graves en la piel con erupción, enrojecimiento, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de piel, acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito, fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (síndrome de Steve Johnson o necrólisis epidérmica tóxica). Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

- erupción generalizada (eczema)
- enrojecimiento (eritema y eritema multiforme)
- descamación de la piel (dermatitis exfoliativa)
- pérdida de cabello
- alergia al sol (reacción de fotosensibilidad)
- aparición de moretones (púrpura)
- picor

Trastornos renales y urinarios

- anomalías del funcionamiento de los riñones que provocan hinchazón en pies o piernas y disminución súbita de la cantidad de orina (insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, necrosis papilar renal)
- sangre en orina (hematuria)
- espuma en orina (síndrome nefrótico)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Infecciones e infestaciones

- infección en el lugar de la inyección.

Casos aislados

Trastornos hepatobiliares

- Anomalías en el funcionamiento del hígado que provocan coloración amarillenta en piel y ojos, fiebre, con dolor de la parte superior de la tripa y moretones (insuficiencia hepática, hepatitis fulminante, necrosis hepática)

Si estos síntomas aparecen, consulte inmediatamente con su médico

Frecuencia no conocida

- Lesión de los tejidos en el lugar de inyección.
- Síndrome de Nicolau – observado con una fuerte sensación inmediata de dolor en el lugar de la inyección seguido por enrojecimiento, hinchazón, bulto, que puede ser con el bloqueo de los vasos sanguíneos que resulta en la destrucción de la piel y el tejido debajo de la piel.
- Diclofenaco puede enmascarar signos y síntomas de infección o empeoramiento de la infección como fiebre y dolor, si usted toma este medicamento mientras tiene una infección o los síntomas de la infección persisten o empeoran, consulte a un médico inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos:

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



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este folleto.

Nuevas interacciones:

INFORMACION FARMACOLÓGICA

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

(Inclusive las observadas con otras formas de administración de diclofenaco).

-Litio: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

-Digoxina: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

-Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

-Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

-Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

-Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

-Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los

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



anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes.

-Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

-Antidiabéticos: Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificado casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

-Metotrexato: Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

-Ciclosporina: Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

-Antibacterianos:

Quinolónicos: Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

Ceftriaxona: Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

-Inhibidores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

-Fenitoína: cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

-Alcohol: Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

-Misoprostol: Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

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



-Pentazocina: Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

-Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción.

-Inductores de CYP2C9: se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

FOLLETO:

Otros medicamentos y Diclofenaco

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar otro medicamento.

Ciertos medicamentos pueden interferir con Diclofenaco; en estos casos puede ser necesario cambiar la dosis o interrumpir el tratamiento con alguno de ellos.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos que contienen litio o inhibidores de la recaptación de la serotonina (para tratar algunos tipos de depresión),
- medicamentos que contienen metotrexato (para tratar la artritis reumatoide y el cáncer),
- medicamentos que contienen ciclosporina, tacrolimus (para después de los trasplantes),
- medicamentos que contienen trimetoprim (para prevenir y tratar enfermedades del tracto urinario),
- medicamentos para tratar problemas del corazón (digoxina, antagonistas del calcio tales como verapamilo o isradipino),
- medicamentos utilizados para tratar la diabetes, excepto la insulina,
- medicamentos para controlar la tensión arterial (diuréticos, beta bloqueantes e inhibidores de la ECA),
- medicamentos para prevenir coágulos en la sangre,
- medicamentos que contienen quinolona o ceftriaxona (para tratar las infecciones),
- corticoides (medicamentos que reducen la inflamación y la acción del sistema inmunitario),
- otros medicamentos del mismo grupo de Diclofenaco (antiinflamatorios no esteroideos), como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno,
- medicamentos que contienen voriconazol (un medicamento utilizado en el tratamiento de infecciones por hongos),
- fenitoina (un medicamento utilizado para tratar los ataques epilépticos),
- medicamentos que contienen misoprostol (para tratar las úlceras de estómago),

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



- medicamentos que contienen colestiramina y colestipol (para disminuir los niveles de colesterol en sangre),
- medicamentos que contienen pentazocina (para aliviar los dolores),
- medicamento antibiótico utilizado para tratar infecciones bacterianas (rifampicina).

Como norma general, las ampollas de Diclofenaco no deberán mezclarse con otras soluciones inyectables.

Uso de Diclofenaco con alimentos, bebidas y alcohol

La ingesta de bebidas alcohólicas junto con el uso de este medicamento puede aumentar su toxicidad.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el Inserto Versión CO_DICLOFENACO_SOL-INY_75MG-3ML_PIL_L. Revisión: Enero 2021 e Información para prescribir versión CO_DICLOFENACO_SOL-INY_75MG-3ML_RIF_L. Revisión: Enero 2021 al presente concepto.

3.1.9.5 NOXAFIL® SUSPENSIÓN ORAL

Expediente: 19985477
Radicado: 20191220549 / 20211029484
Fecha: 19/02/2021
Interesado: Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 4.0 g de Posaconazol Micronizado

Forma Farmaceutica: Suspensión Oral

Indicaciones

Noxafil (posaconazol) está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en pacientes mayores de 13 años:

Candidiasis orofaríngea, incluyendo a pacientes con enfermedad refractaria a itraconazol y a fluconazol.

Aspergilosis invasiva en pacientes con enfermedad que sea refractaria a la anfotericina b, itraconazol o al voriconazol; o en pacientes que no toleren estos medicamentos.

Candidiasis esofágica o candidemia en pacientes con enfermedad refractaria a la anfotericina b, fluconazol o itraconazol, o en pacientes que no toleren estos productos.

Fusariosis, zygomycosis, criptococosis, cromoblastomycosis y micetoma en pacientes con enfermedad refractaria a otro tratamiento, o en pacientes que no toleren otros tratamientos.

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



Coccidioidomicosis Noxafil también está indicado para la profilaxis de infecciones micóticas invasivas, incluyendo tanto levaduras como mohos, en pacientes mayores de 13 años, que tengan riesgo de desarrollar estas infecciones, como pacientes con neutropenia prolongada o receptores de transplantes de células madre hematopoyéticas.

La refractariedad se define como la progresión de la infección o la falla de la mejoría después de un período mínimo de tratamiento (fungemia persistente: 3 días; infecciones no micóticas: 7 días; candidiasis esofágica: 14 días) de dosis terapéuticas previas de tratamiento antimicótico efectivo.

Contraindicaciones

Posaconazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto. aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos cyp3a4 terfenadina, astemizol, cisapride, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo qt y en raras ocasiones "torsade de pointes". La co-administración con inhibidores de hmg-coa reductasa, que son metabolizados en primer lugar por el cyp3a4, esta contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis. aunque no se ha estudiado in vitro ni in vivo, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.

Nuevas advertencias especiales y precauciones especiales de uso:

-Hipersensibilidad: no existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

-Toxicidad hepática: en estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la alt, la ast, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la interrupción del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más severas (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

-Prolongación del intervalo qt: algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo qt. los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ecg en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo qtc. de todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo qtc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

-Alteraciones electrolíticas: las alteraciones electrolíticas, especialmente las que involucren los

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



niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser monitoreadas y corregidas si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

-Toxicidad de vincristina: la administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014175 emitido mediante Acta No.18 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.17, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 032019 allegado mediante radicado 20211029484
- Información para prescribir versión 032019 allegado mediante radicado 20211029484

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y Método de Administración

No intercambiabilidad entre diferentes formulaciones de posaconazol

La tableta y la suspensión oral no se deben usar indistintamente debido a las diferencias entre estas dos formulaciones en la frecuencia de dosificación, administración con alimentos y concentración plasmática del fármaco lograda. Por lo tanto, siga las recomendaciones específicas de dosificación para cada formulación.

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas o en la atención de apoyo en pacientes de alto riesgo para los cuales el posaconazol está indicado como profilaxis .

Posología

Noxafil® también está disponible en tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg. Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada son la formulación preferida para optimizar las concentraciones plasmáticas y generalmente proporcionan una mayor exposición al fármaco en plasma que la Noxafil® suspensión oral.

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



Las dosis recomendadas se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Posología recomendada según la indicación	
Indicación	Dosis y duración de la terapia
Infecciones fúngicas invasivas (IFI) refractarias/ Pacientes Intolerantes con IFI.	200 mg (5 mL) cuatro veces al día. <u>Alternativamente, los pacientes que pueden tolerar alimentos o un suplemento nutricional pueden tomar 400 mg (10 mL) dos veces al día durante o inmediatamente después de una comida o suplemento nutricional.</u> La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga de 200 mg (5 mL) una vez al día durante el primer día, luego 100 mg (2,5 mL) una vez al día <u>durante</u> 13 días. <u>Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada.</u>
<u>Profilaxis de Infecciones fúngicas invasivas</u>	<u>200 mg (5 mL) tres veces al día. Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada. La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. Para los pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con suspensión oral de Posaconazol debe comenzar varios días antes del inicio anticipado de neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm³</u>

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



Coccidioido <u>micosis</u>	400 mg (10 mL) dos veces al día*. En <u>pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional</u> , Noxafil® se debe administrar en dosis <u>de 200 mg (5 mL) cuatro veces al día</u> . La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis esofágica u orofaríngea refractaria	400 mg (10 mL) dos veces al día*. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y en la respuesta clínica.

*Aumentar la dosis diaria total de la suspensión oral por encima de 800 mg no mejora aún más la exposición a Noxafil®.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en niños menores de 13 años. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto sobre la farmacocinética de posaconazol y no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos limitados sobre el efecto de la insuficiencia hepática (incluida la enfermedad hepática de clase C de clasificación de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de posaconazol han demostrado un aumento en la exposición plasmática en comparación con sujetos con función hepática normal, pero no parece que sea necesario un ajuste de dosis. Se recomienda tener precaución debido al riesgo de una mayor exposición plasmática.

Método de administración

Para uso oral La suspensión oral debe agitarse bien antes de su uso (5 - 10 segundos).

Nuevas contraindicaciones

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.
- Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con posaconazol está

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



contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torcida de puntas.

- La co-administración con inhibidores de HMG- CoA reductasa que son metabolizados en primer lugar por el CYP3A4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis.
- Aunque no se ha estudiado *in vitro* ni *in vivo*, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.
- **La administración concomitante de posaconazol con sirolimus aumenta las concentraciones en sangre de sirolimus en aproximadamente 9 veces y puede resultar en toxicidad por sirolimus.**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias Especiales y Precauciones Especiales de Uso

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la **descontinuación** del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más **graves** (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QTc. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4. **Posaconazol debe administrarse con precaución a pacientes con afecciones proarrítmicas tales como:**

-Prolongación QTc congénita o adquirida.

-Miocardiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca.

-Bradicardia sinusal

-Arritmias sintomáticas existentes

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



-Uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.

Trastornos Electrolíticos: **Los trastornos** electrolíticos, especialmente los que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser **vigilados** y corregidos si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico (ver 5.3 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas reacciones adversas

Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral:

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 6 meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 12 meses.

Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la concentración alterada de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea y vómito. Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para la profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Eventos adversos poco comunes y raros, medicamento relevantes relacionados con el tratamiento reportados durante los ensayos clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido la insuficiencia suprarrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, se han notificado casos raros de torcida de puntas en pacientes tratados con posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto contra huésped.

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



Seguridad de Posaconazol Tabletas:

La seguridad de las tabletas de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT. El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas (300 mg una vez al día), fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa más frecuentemente reportada que lleva a la discontinuación de las tabletas de posaconazol 300 mg una vez al día fueron las náuseas.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAEs, por sus siglas en inglés), Reportadas en Estudios de Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 2.

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



Tabla 2. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAES), Reportadas en Pacientes Tratados con Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral por Sistema Corporal Incluye todas las TRAES con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático Común:	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
Trastornos hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Común:	Erupción, prurito
Trastornos generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Experiencia poscomercialización

La siguiente experiencia adversa poscomercialización ha sido reportada:

Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo

Modificación de interacciones

Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción.

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



Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol suspensión oral:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Los Antagonistas del Receptor H2, los Inhibidores de la Bomba de Protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y los Antiácidos:

Posaconazol Suspensión Oral:

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) fueron reducidas en un 39% cuando posaconazol suspensión oral fue administrado con cimetidina (400 mg dos veces al día) debido a la absorción reducida posiblemente secundaria a una disminución de la producción de ácido gástrico. La administración concomitante de posaconazol suspensión oral con los antagonistas del receptor de H2 debe ser evitada, si es posible.

De forma similar, la administración de 400 mg de posaconazol suspensión oral con esomeprazol (40 mg al día) disminuyó el promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en un 46% y 32%, respectivamente, comparado con la dosificación de 400 mg de posaconazol solo. La administración concomitante de posaconazol suspensión oral con inhibidores de la bomba de protones debe ser evitada, si es posible.

Agentes de Motilidad gastrointestinal

Posaconazol Suspensión Oral:

Cuando se administró metoclopramida con posaconazol suspensión oral, disminuyó las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si la metoclopramida es administrada de forma concomitante con posaconazol suspensión oral, se recomienda hacer una supervisión estricta de las infecciones fúngicas intercurrentes.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas del posaconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra posaconazol y loperamida de forma concomitante.

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



Glipizida: (dosis única de 10 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la $C_{máx}$ o el AUC del posaconazol.

Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la $C_{máx}$ y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral una vez al día en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol suspensión oral sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: La mayoría de alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con reacciones adversas serias. Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias. Por lo tanto, reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina que no tengan otra opción alternativa de tratamiento antifúngico.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardíaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200 mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (por ejemplo, a tres cuartas partes de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la discontinuación del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

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



Tacrolimus: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/Kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (por ejemplo, aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la discontinuación del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis de tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración repetida de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la $C_{\max}$ y AUC del sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con supervisión frecuente de las concentraciones valle de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser determinadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la discontinuación del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus como corresponda.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la $C_{\max}$ y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda supervisar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles incrementados de rifabutina (por ejemplo, uveitis).

Midazolam: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el $C_{\max}$ y el AUC del midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1,3 y 4,6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el $C_{\max}$ y AUC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el $C_{\max}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg de dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodiacepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

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



Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales.

La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos.

La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una supervisión frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg suspensión oral una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. La administración concomitante de posaconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una supervisión frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Digoxina: La administración de otros azoles ha sido asociada con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de digoxina y los niveles de digoxina necesitan ser supervisados cuando se inicia o se suspende el tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas: No se requieren ajustes de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando la glipizida se administró junto con posaconazol. Las concentraciones de glucosa deben controlarse de acuerdo con el estándar de atención actual para pacientes con diabetes cuando posaconazol se administra de forma conjunta con glipizida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 18 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.17, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes punto para el producto de la referencia:

- **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 contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 032019 allegado mediante radicado 20211029484
- Información para prescribir versión 032019 allegado mediante radicado 20211029484

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y Método de Administración

No intercambiabilidad entre diferentes formulaciones de posaconazol

La tableta y la suspensión oral no se deben usar indistintamente debido a las diferencias entre estas dos formulaciones en la frecuencia de dosificación, administración con alimentos y concentración plasmática del fármaco lograda. Por lo tanto, siga las recomendaciones específicas de dosificación para cada formulación.

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de infecciones fúngicas o en la atención de apoyo en pacientes de alto riesgo para los cuales el posaconazol está indicado como profilaxis .

Posología

Noxafil® también está disponible en tabletas recubiertas de liberación retardada de 100 mg. Noxafil® tabletas recubiertas de liberación retardada son la formulación preferida para optimizar las concentraciones plasmáticas y generalmente proporcionan una mayor exposición al fármaco en plasma que la Noxafil® suspensión oral.

Las dosis recomendadas se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Posología recomendada según la indicación	
Indicación	Dosis y duración de la terapia
Infecciones fúngicas invasivas (IFI) refractarias/ Pacientes Intolerantes con IFI.	200 mg (5 mL) cuatro veces al día. Alternativamente, los pacientes que pueden tolerar alimentos o un suplemento nutricional pueden tomar 400 mg (10 mL) dos veces al día durante o inmediatamente después de una comida o suplemento nutricional. La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.

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



Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga de 200 mg (5 mL) una vez al día durante el primer día, luego 100 mg (2,5 mL) una vez al día durante 13 días. Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada.
Profilaxis de Infecciones fúngicas invasivas	200 mg (5 mL) tres veces al día. Cada dosis de suspensión oral de posaconazol se debe administrar durante o inmediatamente después de una comida, o un suplemento nutricional en pacientes que no pueden tolerar los alimentos para mejorar la absorción oral y garantizar una exposición adecuada. La duración del tratamiento está basada en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. Para los pacientes con leucemia mielógena aguda o síndromes mielodisplásicos, la profilaxis con suspensión oral de Posaconazol debe comenzar varios días antes del inicio anticipado de neutropenia y continuar durante 7 días después de que el recuento de neutrófilos aumente por encima de 500 células por mm ³ .
Coccidioidomicosis	400 mg (10 mL) dos veces al día*. En pacientes que no pueden tolerar una comida o un suplemento nutricional, Noxafil® se debe administrar en dosis de 200 mg (5 mL) cuatro veces al día. La duración del tratamiento se debe basar en la severidad de la enfermedad subyacente, la recuperación de la inmunosupresión y la respuesta clínica.
Candidiasis esofágica u orofaríngea refractaria	400 mg (10 mL) dos veces al día*. La duración del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad subyacente del paciente y en la respuesta clínica.

*Aumentar la dosis diaria total de la suspensión oral por encima de 800 mg no mejora aún más la exposición a Noxafil®.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de posaconazol en niños menores de 13 años. Por tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal tenga un efecto sobre la farmacocinética de

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



posaconazol y no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática

Los datos limitados sobre el efecto de la insuficiencia hepática (incluida la enfermedad hepática de clase C de clasificación de Child-Pugh) sobre la farmacocinética de posaconazol han demostrado un aumento en la exposición plasmática en comparación con sujetos con función hepática normal, pero no parece que sea necesario un ajuste de dosis. Se recomienda tener precaución debido al riesgo de una mayor exposición plasmática.

Método de administración

Para uso oral La suspensión oral debe agitarse bien antes de su uso (5 - 10 segundos).

Nuevas contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al posaconazol o a cualquier componente del producto.
- Aunque no se ha estudiado *in vitro* o *in vivo*, la administración concomitante de los sustratos CYP3A4 terfenadina, astemizol, cisaprida, pimozida o quinidina con posaconazol está contraindicada, ya que las concentraciones plasmáticas altas de estos medicamentos pueden causar prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torcida de puntas.
- La co-administración con inhibidores de HMG- CoA reductasa que son metabolizados en primer lugar por el CYP3A4 está contraindicado puesto que el incremento en la concentración plasmática de estos medicamentos puede llevar a rabdomiólisis.
- Aunque no se ha estudiado *in vitro* ni *in vivo*, posaconazol puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides del ergot que pueden causar ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides ergot está contraindicada.
- La administración concomitante de posaconazol con sirolimus aumenta las concentraciones en sangre de sirolimus en aproximadamente 9 veces y puede resultar en toxicidad por sirolimus.

Nuevas advertencias y precauciones:

Hipersensibilidad: No existe información acerca de sensibilidad cruzada entre posaconazol y otros agentes antimicóticos azoles. Se debe tener precaución cuando se prescriba posaconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Toxicidad hepática: En estudios clínicos, se presentaron casos infrecuentes de reacciones hepáticas (por ejemplo, elevación leve a moderada de la ALT, la AST, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y/o hepatitis clínica). La elevación de las pruebas de función hepática generalmente fue reversible al suspender el tratamiento, y en algunos casos estas pruebas se normalizaron sin interrumpir el medicamento y rara vez requirieron la discontinuación del medicamento. En casos raros, se reportaron reacciones hepáticas más graves (incluyendo casos que han resultado en desenlaces fatales) en pacientes con

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



enfermedades subyacentes serias (por ejemplo, neoplasias hematológicas) durante el tratamiento con posaconazol.

Prolongación del intervalo QT: Algunos azoles se han asociado con prolongación del intervalo QT. Los resultados de un análisis múltiple con tiempo pareado de ECG en voluntarios sanos no demostraron ningún aumento en el promedio del intervalo QTc. De todas formas, posaconazol no debe administrarse con medicamentos que produzcan prolongación del intervalo QTc y que sean metabolizados a través de la CYP3A4.

Posaconazol debe administrarse con precaución a pacientes con afecciones proarrítmicas tales como:

- Prolongación QTc congénita o adquirida.**
- Miocardiopatía, especialmente en presencia de insuficiencia cardíaca.**
- Bradicardia sinusal**
- Arritmias sintomáticas existentes**
- Uso concomitante con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QTc.**

Trastornos Electrolíticos: Los trastornos electrolíticos, especialmente los que involucren los niveles de potasio, magnesio o calcio, deben ser vigilados y corregidos si es necesario antes y durante el tratamiento con posaconazol.

Toxicidad de Vincristina: La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias, incluyendo convulsiones, neuropatía periférica, síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética e íleo paralítico. Reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo el posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina, que no tienen opciones alternativas de tratamiento antifúngico.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Seguridad de Posaconazol Suspensión Oral:

La seguridad de posaconazol suspensión oral ha sido evaluada en 2.400 pacientes y voluntarios sanos incluidos en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Ciento setenta y dos pacientes recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 6 meses, 58 de ellos recibieron tratamiento con posaconazol durante ≥ 12 meses.

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



Los eventos adversos graves relacionados con el tratamiento reportados en 428 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral con infecciones fúngicas invasivas (1% cada uno) incluyeron la concentración alterada de otros medicamentos, aumento de las enzimas hepáticas, náuseas, erupción cutánea y vómito. Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento y reportados en 605 pacientes tratados con posaconazol suspensión oral para la profilaxis (1% cada uno) incluyeron bilirrubinemia, aumento de las enzimas hepáticas, daño hepatocelular, náuseas y vómito.

Eventos adversos poco comunes y raros, medicamento relevantes relacionados con el tratamiento reportados durante los ensayos clínicos con posaconazol suspensión oral han incluido la insuficiencia suprarrenal, pancreatitis, reacciones alérgicas y/o de hipersensibilidad.

Además, se han notificado casos raros de torcida de puntas en pacientes tratados con posaconazol suspensión oral.

Adicionalmente, se han reportado casos raros de síndrome urémico hemolítico y púrpura trombocitopénica trombótica principalmente entre los pacientes que habían estado recibiendo ciclosporina o tacrolimus concomitantemente con posaconazol suspensión oral para el manejo del rechazo del trasplante o enfermedad de injerto contra huésped.

Seguridad de Posaconazol Tabletas:

La seguridad de las tabletas de posaconazol se ha evaluado en 230 pacientes incluidos en el estudio clínico fundamental. Los pacientes fueron incluidos en un estudio farmacocinético y de seguridad no comparativo de posaconazol tabletas cuando se administra como profilaxis antifúngica. Los pacientes estaban inmunocomprometidos con enfermedades subyacentes como cáncer hematológico, neutropenia posterior a la quimioterapia, enfermedad de injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), y después de un HSCT. El tratamiento con posaconazol fue dado para una duración media de 28 días. Veinte pacientes recibieron 200 mg diarios y 210 pacientes recibieron 300 mg de dosis diaria (después de la dosificación dos veces al día en el día 1 de cada cohorte).

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentemente notificadas ($\geq 5\%$) con posaconazol tabletas (300 mg una vez al día), fueron náuseas y diarrea.

La reacción adversa más frecuentemente reportada que lleva a la discontinuación de las tabletas de posaconazol 300 mg una vez al día fueron las náuseas.

Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAES, por sus siglas en inglés), Reportadas en Estudios de Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral:

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el tratamiento, reportadas en estudios de posaconazol tabletas recubiertas de liberación retardada y suspensión oral a través de toda la población de voluntarios sanos y pacientes se muestran en la Tabla 2.

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



Tabla 2. Reacciones Adversas Relacionadas con el Tratamiento (TRAES), Reportadas en Pacientes Tratados con Posaconazol Tabletas y Suspensión Oral por Sistema Corporal Incluye todas las TRAES con incidencia de igual o mayor al 1% Común (>1/100, <1/10)	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático Común:	Neutropenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición Común:	Anorexia, desequilibrio electrolítico, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso Común:	Mareo, cefalea, parestesia, somnolencia
Trastornos gastrointestinales Común:	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, boca seca, náuseas, vómito, constipación
Trastornos hepatobiliares Común:	Elevación de pruebas de función hepática (incluyendo AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo Común:	Erupción, prurito
Trastornos generales y relacionadas con el sitio de administración Común:	Astenia, fatiga, pirexia (fiebre)

Experiencia poscomercialización

La siguiente experiencia adversa poscomercialización ha sido reportada:

Trastornos endocrinos: pseudoaldosteronismo

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros Medicamentos y otras formas de interacción.

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



Efectos de otros medicamentos sobre posaconazol suspensión oral:

Posaconazol es metabolizado por la vía de la glucuronidación del UDP (enzimas fase 2) y es un sustrato del flujo de la glicoproteína-p (P-gp). Por lo tanto, los inhibidores o inductores de estas vías de depuración pueden afectar las concentraciones plasmáticas de posaconazol.

Rifabutina (300 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ (concentración plasmática máxima) y el AUC (área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo) del posaconazol en 43% y 49%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Fenitoína (200 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en 41% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y fenitoína debe evitarse a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo.

Los Antagonistas del Receptor H2, los Inhibidores de la Bomba de Protones (PPIs, por sus siglas en inglés) y los Antiácidos:

Posaconazol Suspensión Oral:

Las concentraciones plasmáticas de posaconazol ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) fueron reducidas en un 39% cuando posaconazol suspensión oral fue administrado con cimetidina (400 mg dos veces al día) debido a la absorción reducida posiblemente secundaria a una disminución de la producción de ácido gástrico. La administración concomitante de posaconazol suspensión oral con los antagonistas del receptor de H2 debe ser evitada, si es posible.

De forma similar, la administración de 400 mg de posaconazol suspensión oral con esomeprazol (40 mg al día) disminuyó el promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC en un 46% y 32%, respectivamente, comparado con la dosificación de 400 mg de posaconazol solo. La administración concomitante de posaconazol suspensión oral con inhibidores de la bomba de protones debe ser evitada, si es posible.

Agentes de Motilidad gastrointestinal

Posaconazol Suspensión Oral:

Cuando se administró metoclopramida con posaconazol suspensión oral, disminuyó las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si la metoclopramida es administrada de forma concomitante con posaconazol suspensión oral, se recomienda hacer una supervisión estricta de las infecciones fúngicas intercurrentes.

La loperamida no afecta las concentraciones plasmáticas del posaconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando se administra posaconazol y loperamida de forma concomitante.

Glipizida: (dosis única de 10 mg) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre la $C_{m\acute{a}x}$ o el AUC del posaconazol.

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



Efavirenz: (400 mg una vez al día) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol en un 45% y 50%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol con efavirenz se debe evitar a menos que el beneficio para el paciente supere el riesgo.

Fosamprenavir: La combinación de fosamprenavir con posaconazol puede conducir a la disminución de las concentraciones plasmáticas de posaconazol. Si se requiere la administración concomitante, se recomienda una estrecha vigilancia de las infecciones fúngicas intercurrentes. La administración de dosis repetidas de fosamprenavir (700 mg dos veces al día x 10 días) disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de posaconazol (200 mg suspensión oral una vez al día en el 1er día, 200 mg suspensión oral dos veces al día en el segundo día, luego 400 mg suspensión oral dos veces al día x 8 días) por 21% y 23%, respectivamente.

Efectos de Posaconazol suspensión oral sobre otros medicamentos:

Posaconazol no es metabolizado en niveles clínicamente significativos a través del sistema del citocromo P450. Sin embargo, el posaconazol es un inhibidor de la CYP3A4 y por lo tanto los niveles plasmáticos de los medicamentos que son metabolizados a través de esta vía, pueden aumentar cuando se administran con posaconazol.

Alcaloides del ergot: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, posaconazol puede aumentar la concentración plasmática de los alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina) lo que puede producir ergotismo. La administración concomitante de posaconazol y alcaloides del ergot está contraindicada.

Alcaloides de la vinca: La mayoría de alcaloides de la vinca (por ejemplo vincristina y vinblastina) son sustratos del CYP3A4. La administración concomitante de antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, con vincristina ha sido asociado con reacciones adversas serias. Posaconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los alcaloides de la vinca lo cual puede llevar a neurotoxicidad y otras reacciones adversas serias. Por lo tanto, reserve los antifúngicos azólicos, incluyendo posaconazol, para los pacientes que reciben un alcaloide de la vinca, incluyendo vincristina que no tengan otra opción alternativa de tratamiento antifúngico.

Ciclosporina: En los pacientes con trasplante cardiaco que reciben dosis estables de ciclosporina, una dosis diaria de 200 mg de posaconazol suspensión oral aumentó las concentraciones de ciclosporina requiriéndose reducción de dosis. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya reciben ciclosporina, la dosis de ciclosporina debe ser reducida (por ejemplo, a tres cuartas partes de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos de la ciclosporina deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante y hasta la discontinuación del tratamiento con posaconazol, la dosis de ciclosporina debe ser ajustada según necesidad.

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



Tacrolimus: El posaconazol aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de tacrolimus (dosis única de 0,05 mg/Kg) en 121% y 358%, respectivamente. Cuando se inicie el tratamiento con posaconazol en pacientes que ya estén recibiendo tacrolimus, la dosis de este debe ser reducida (por ejemplo, aproximadamente hasta un tercio de la dosis actual). De ahí en adelante, los niveles sanguíneos del tacrolimus deben ser vigilados cuidadosamente durante la administración concomitante, y hasta la discontinuación del posaconazol, y se debe realizar ajuste de dosis de tacrolimus según necesidad.

Sirolimus: La administración repetida de Posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día por 16 días) aumentó la $C_{máx}$ y AUC del sirolimus (2 mg dosis única) un promedio de 6,7 veces y 8,9 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Cuando se inicia la terapia en pacientes que ya están tomando sirolimus, la dosis de sirolimus debe ser reducida (p. ej., cerca de 1/10 de la dosis actual) con supervisión frecuente de las concentraciones valle de sirolimus en sangre total. Las concentraciones de sirolimus deben ser determinadas al iniciar, durante la administración concomitante, y en la discontinuación del tratamiento con posaconazol, ajustando la dosis de sirolimus como corresponda.

Rifabutina: El posaconazol aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de rifabutina en 31% y 72%, respectivamente. El uso concomitante de posaconazol y rifabutina debe ser evitado a menos que el beneficio para el paciente sobrepase el riesgo. Si los medicamentos son administrados concomitantemente, se recomienda supervisar cuidadosamente el cuadro hemático y los efectos adversos relacionados con niveles incrementados de rifabutina (por ejemplo, uveitis).

Midazolam: La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (200 mg de suspensión oral dos veces al día por 7 días) aumentó el C_{max} y el AUC del midazolam IV (0,4 mg dosis única) en un promedio de 1,3 y 4,6 veces, respectivamente. Posaconazol suspensión oral 400 mg dos veces al día por 7 días, incrementó el $C_{máx}$ y AUC del midazolam IV en 1,6 y 6,2 veces, respectivamente. Ambas dosis de posaconazol incrementaron el $C_{máx}$ y el AUC de midazolam oral (2 mg de dosis única oral) en 2,2 y 4,5 veces, respectivamente. Adicionalmente, el posaconazol oral (200 mg o 400 mg suspensión oral) prolongó la vida media terminal promedio del midazolam de aproximadamente 3-4 horas a 8-10 horas durante la administración concomitante.

Se recomienda, que sean considerados los ajustes en la dosis de benzodiacepinas, metabolizadas por el CYP3A4 durante la administración concomitante de posaconazol.

Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), indinavir: Los estudios clínicos no demostraron ningún efecto clínicamente significativo sobre la zidovudina, lamivudina o indinavir cuando se administraron con posaconazol; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis durante la administración concomitante.

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



Inhibidores de la proteasa del VIH: Como los inhibidores de la proteasa del VIH son sustratos de CYP3A4, se espera que posaconazol incremente los niveles plasmáticos de estos agentes antirretrovirales.

La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de atazanavir (300 mg una vez al día durante 7 días) un promedio de 2,6 veces y 3,7 veces, respectivamente, en sujetos sanos.

La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (400 mg de suspensión oral dos veces al día durante 7 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de atazanavir en menor medida cuando se administra como un régimen potenciado con ritonavir (300 mg de atazanavir más ritonavir 100 mg una vez al día durante 7 días) con un promedio de 1,5 veces y 2,5 veces, respectivamente, en sujetos sanos. Se recomienda una supervisión frecuente de eventos adversos y la toxicidad relacionados con los agentes antirretrovirales que son sustratos de CYP3A4 durante la administración concomitante con posaconazol.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa metabolizados principalmente a través de la CYP3A4:

La administración de dosis repetidas de posaconazol oral (50, 100 y 200 mg suspensión oral una vez al día por 13 días) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de la simvastatina (40 mg dosis única) en un promedio de 7,4 a 11,4 veces y 5,7 a 10,6 veces respectivamente. Las concentraciones elevadas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa en el plasma pueden asociarse con rabdomiólisis. La administración concomitante de posaconazol con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que son metabolizados principalmente por la CYP3A4 está contraindicada.

Bloqueadores de los canales de calcio metabolizados a través de la CYP3A4: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, se recomienda una supervisión frecuente de efectos adversos y toxicidad relacionada con los bloqueadores de canales de calcio durante la coadministración con posaconazol. Puede ser necesario ajustar la dosis de los bloqueadores de canales de calcio.

Digoxina: La administración de otros azoles ha sido asociada con incrementos en los niveles de digoxina. Por lo tanto, posaconazol puede incrementar la concentración plasmática de digoxina y los niveles de digoxina necesitan ser supervisados cuando se inicia o se suspende el tratamiento con posaconazol.

Sulfonilureas: No se requieren ajustes de dosis. Las concentraciones de glucosa disminuyeron en algunos voluntarios sanos cuando la glipizida se administró junto con posaconazol. Las concentraciones de glucosa deben controlarse de acuerdo con el estándar de atención actual para pacientes con diabetes cuando posaconazol se administra de forma conjunta con glipizida.

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



3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 Amiodarona Clorhidrato Solución inyectable 150mg / Ampolla (3mL) Amiodarona Clorhidrato Solución inyectable 50mg/ mL

Fecha: 03/05/2021

Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Amiodarona Clorhidrato solución 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 7.2.0.0.N10: Amiodarona Clorhidrato Solución inyectable.
2. De los titulares del registro sanitario del medicamento Amiodarona Clorhidrato, uno de los titulares manifiesta su intención de no renovación del registro sanitario a partir del mes de mayo de 2021.
3. Otro titular reporta actualmente limitaciones de disponibilidad por problemas relacionados con la materia prima.
4. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de taquiarritmias supra ventriculares nodales y ventriculares, así como Síndrome de Wolff Parkinson White, se encuentra la Amiodarona Clorhidrato.

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 del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- Amiodarona Clorhidrato Solución inyectable 150mg / Ampolla (3mL)
- Amiodarona Clorhidrato Solución inyectable 50mg/ 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

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



Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.12.2 CITARABINA Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable 500mg/ vial (10mL)
CITARABINA Solución inyectable 100mg/ 5mL
CITARABINA Solución inyectable 500mg/ 5mL
CITARABINA Solución inyectable 500mg/ 10mL
CITARABINA Solución inyectable 1000mg/ 10mL
CITARABINA Solución inyectable 1000mg/ 20mL

Fecha: 03/05/2021

Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Citarabina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable y solución 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 6.0.0.0.N10: Citarabina polvo liofilizado para reconstituir a Solución inyectable y Solución inyectable.**
- 2. De los titulares del registro sanitario del medicamento Citarabina, dos se encuentran temporalmente no comercializados y otros dos no tienen proyectada la comercialización, así mismo han manifestado no continuar la comercialización por procesos relacionados con la fabricación.**
- 3. El titular con mayor participación en el mercado tiene proyectada la suspensión de la comercialización temporalmente por temas relacionados con la manufactura y dos titulares más tienen actualmente pendientes temas relacionados con el registro sanitario en curso. Lo cual ocasionaría no poder cubrir la demanda total del país.**
- 4. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos, así como de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia, se encuentra el medicamento Citarabina.**

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

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



Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- CITARABINA Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable 500mg/ vial (10mL)
- CITARABINA Solución inyectable 100mg/ 5mL
- CITARABINA Solución inyectable 500mg/ 5mL
- CITARABINA Solución inyectable 500mg/ 10mL
- CITARABINA Solución inyectable 1000mg/ 10mL
- CITARABINA Solución inyectable 1000mg/ 20mL

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 ETAMBUTOL CLORHIDRATO

Radicado: 2017091884

Fecha: 08/07/2020

Interesado: VESALIUS PHARMA S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar la información farmacológica del producto ETAMBUTOL CLORHIDRATO 400mg TABLETAS, toda vez que el producto figura en esta concentración y forma farmacéutica en la norma farmacológica 4.1.1.4.N10 pero no se encontró concepto en actas.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo ETAMBUTOL CLORHIDRATO en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene 400 mg de etambutol clorhidrato

Forma farmacéutica:

Tableta

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



Indicaciones:
Tuberculostático

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

En pacientes con retinopatía diabética o neuritis óptica, a no ser que el médico determine que puede administrarse.

Advertencias y precauciones:

Antes del tratamiento con fármacos antituberculosos se debe revisar la función renal del paciente. Puesto que Etambutol es principalmente eliminado por los riñones, se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y debe administrarse con precaución en esta población.

A los pacientes se les debe recomendar reportar con prontitud cualquier cambio en la agudeza visual puesto que Etambutol causa toxicidad ocular. Un control de la agudeza visual debe ser realizado antes de la terapia y cada cuatro semanas durante el tratamiento; en pacientes con defectos visuales preexistentes o deterioro renal, cada segunda semana y cuando se considere necesario, con más frecuencia. Los pacientes que no pueden reportar su agudeza visual deben ser monitoreados de cerca para detectar signos de toxicidad ocular cuando son tratados con Etambutol.

El examen oftalmológico debe incluir evaluaciones de agudeza visual en blanco y negro/crómica (por ejemplo, tabla de Snellen) y oftalmoscopia. La terapia con Etambutol debe ser discontinuada de inmediato si se producen trastornos visuales. La agudeza visual debe ser monitoreada más de cerca en estos pacientes.

Es recomendable realizar un análisis oftalmológico de rutina al tratar a niños pequeños. Durante el tratamiento con etambutol, estos pacientes deben ser estrechamente vigilados para detectar signos de toxicidad ocular.

Etambutol es excretado por la misma vía que el ácido úrico llevando así a un incremento en la concentración sérica de ácido úrico. La terapia concomitante con isoniazida o piridoxina pueden reforzar este efecto. Los pacientes con hiperuricemia preexistente o síntomas de gota deben ser monitoreados para detectar signos de deterioro cuando se tratan con Etambutol.

Debido a los efectos neurotóxicos del etambutol, los pacientes con antecedentes de convulsiones deben ser controlados estrictamente durante el tratamiento con etambutol.

En tratamientos prolongados con etambutol se recomienda la monitorización periódica de parámetros de función hepática.

Embarazo y lactancia:

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



Embarazo: No se han detectado efectos de Etambutol en el feto. Sin embargo, Etambutol debe usarse únicamente cuando los beneficios superen a los riesgos potenciales.

Lactancia: Etambutol es excretado en la leche materna de las madres lactantes, no se han reportado efectos en los bebés. Etambutol debe usarse en esta etapa únicamente cuando los beneficios superen a los riesgos potenciales.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Datos no clínicos no revelan riesgos especiales para humanos a las dosis recomendadas, basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Las reacciones adversas asociadas a etambutol, como confusión, desorientación, alucinaciones, vértigo, malestar y alteraciones de la visión (visión borrosa, ceguera de color rojo-verde, pérdida de visión) pueden alterar la capacidad del paciente para conducir o manejar máquinas.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ajustarse de acuerdo con el peso del paciente. Etambutol siempre debe administrarse en combinación con otros agentes antituberculosos.

Las tabletas pueden ser tomadas con o sin alimentos. La toma con alimentos puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- **Régimen diario:**

Tratamiento inicial:

Se administrará en una dosis oral diaria única de 15-20 mg/kg de peso corporal (15-20 mg/kg/día).

Re-tratamiento:

Durante los primeros 60 días de tratamiento, se administrará en una dosis oral diaria única de 25 mg/kg de peso corporal (25 mg/kg/día).

Posteriormente, se deberá reducir una dosis oral diaria única de 15 mg/kg de peso corporal (15 mg/kg/día), manteniendo los fármacos administrados de forma concomitante en sus intervalos de dosis recomendados.

Número de tabletas de Etambutol 400 mg para tratamiento según peso corporal:

Etambutol 400 mg	No. de tabletas con base al peso corporal		
	40-54 kg	55-80 kg	>80 kg
	2	3	4

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



No se pueden lograr ajustes de dosis apropiados con tabletas de etambutol 400 mg en pacientes que pesen menos de 40 kg. Por consiguiente, deben ser utilizadas otras formas farmacéuticas.

- Régimen intermitente:

Se administrará en una dosis oral única de 20-35 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 2.5 g, tres veces por semana.

Número de tabletas de Etambutol 400 mg para tratamiento según peso corporal:

Etambutol 400 mg 3 veces por semana	No. de tabletas con base al peso corporal				
	25-34 kg	35-49 kg	50-64 kg	65-79 kg	≥ 80 kg
	2	3	4	5	6

No se pueden lograr ajustes de dosis apropiados con tabletas de etambutol 400 mg en pacientes que pesen menos de 25 kg. Por consiguiente, deben ser utilizadas otras formas farmacéuticas.

- Insuficiencia renal:

Etambutol deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Se recomienda incrementar el intervalo de dosificación de la siguiente manera:

Crcl (mL/min)	Dosis
<30	15-20 mg cada 48 horas con monitoreo de los niveles plasmáticos de etambutol

De modo alternativo, las dosis pueden ser reducidas de acuerdo con el siguiente esquema:

Crcl (mL/min)	Dosis
20-50	Normal
10-20	7.5-15 mg/kg/día
<10	5-7.5 mg/kg/día

- Insuficiencia hepática:

No es necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

- Niños y adolescentes:

No han sido realizados estudios apropiados sobre la relación de la edad con los efectos de etambutol en niños de hasta 13 años de edad. Generalmente, no se recomienda su uso en niños cuya agudeza visual no se puede controlar (menores de 6 años). Etambutol deberá ser considerado para todos los niños con cepas resistentes a otros agentes y en quienes se ha demostrado o es posible la existencia de susceptibilidad a etambutol.

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



Aunque que los niños podrían ser menos propensos a reportar toxicidad ocular, se recomienda tener especial precaución.

Las tabletas de etambutol 400 mg no son apropiadas para niños que pesen menos de 40 kg (régimen diario) o 25 kg (régimen tres veces a la semana), respectivamente. Se debe utilizar otras formulaciones de etambutol.

- Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento antituberculoso depende del régimen seleccionado, de las respuestas clínicas y radiográficas del paciente, de los resultados de frotis, de cultivos y de estudios de susceptibilidad de aislados de *Mycobacterium tuberculosis* del paciente o del que se sospecha como caso fuente.

Si la terapia es interrumpida, el programa de tratamiento deberá extenderse a una fecha posterior de culminación dependiendo, por ejemplo, de la duración de la interrupción, del momento durante la terapia (temprano o tarde) o del estado del paciente.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

Los antiácidos reducen la biodisponibilidad del etambutol. Para evitar esta interacción, etambutol se debe tomar al menos 1 hora antes que el antiácido. En el caso de antiácidos que contengan hidróxido de aluminio el margen de tiempo debe ser de al menos de 4 horas desde la administración de etambutol.

Debido a su efecto sobre la excreción renal de ácido úrico, etambutol puede alterar la acción de los agentes uricosúricos.

El tratamiento concomitante con disulfiram puede aumentar el riesgo de toxicidad ocular.

El uso concomitante de etambutol y etionamida puede potenciar los efectos adversos (tales como efectos gastrointestinales, neurotoxicidad o hepatotoxicidad).

Reacciones adversas:

El efecto adverso más importante asociado al uso de etambutol es neuritis retrobulbar con disminución de la agudeza visual, reducción del campo visual, escotoma central o periférico y ceguera a los colores rojo-verde. Pueden verse afectados uno o los dos ojos. El grado de deterioro visual depende de la dosis y duración del tratamiento. La toxicidad es más frecuente con dosis de 25 mg/kg o superiores y con periodos de tratamiento de 2 meses o superiores. La recuperación de la visión tiene lugar al cabo de algunas semanas o meses pero en casos raros, puede necesitar hasta un año o más o puede tratarse de un efecto permanente. En raras ocasiones se ha producido hemorragia de la retina. Los

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



efectos son generalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento de forma temprana.

Las reacciones adversas consideradas posiblemente relacionadas con el tratamiento, se clasifican a continuación por clase de sistema u órgano y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Puede variar la incidencia de las reacciones adversas dependiendo de la dosis y también cuando el medicamento se administra en combinación con otros medicamentos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad y anafilactoides (ver también trastornos de la piel y del tejido subcutáneo).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: hiperuricemia

Muy raras: gota

Trastornos del sistema nervioso y psiquiátricos

Raras: neuropatía periférica, entumecimiento, parestesias de las extremidades

Muy raras: Vértigo, dolor de cabeza, confusión mental, desorientación, alucinaciones, alteraciones oculares

Poco frecuentes: neuritis óptica (disminución de la agudeza visual, pérdida de visión, escotoma, ceguera de colores, alteraciones visuales, defectos del campo visual, dolor ocular).

Etambutol puede producir un tipo de alteración ocular que es generalmente reversible debido a la neuritis óptica y que está relacionado con la dosis y la duración del tratamiento. Menos del 1% de los pacientes que reciben tratamiento con el régimen de dosis elevado de 25 mg/kg/día durante 2 meses y 15 mg/kg/día posteriormente, han mostrado disminución de la agudeza visual. El cambio puede ser unilateral o bilateral y por ello, deberán examinarse los dos ojos individualmente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Neumonitis, infiltrados pulmonares con o sin eosinofilia

Trastornos gastrointestinales (en pacientes con tratamiento múltiple incluyendo etambutol pero no en monoterapia con etambutol)

Raras: anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea

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



Trastornos hepatobiliares (en pacientes con tratamiento múltiple incluyendo etambutol pero no en monoterapia con etambutol)

Raras: hepatitis, ictericia, valores anormales de parámetros de función hepática

Muy raras: fallo hepático

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Rash, prurito, urticaria

Muy raras: erupciones liquenoides fotosensibles, dermatitis bullosa, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: nefritis intersticial

Otras:

Muy raras: malestar, dolor de las articulaciones, fiebre

Condición de venta: con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración del principio activo y las formas farmacéuticas fueron incluidas en Norma farmacológica: 4.1.1.4.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICION, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 CARFILZOMIB

Radicado: 20201195901

Fecha: 23/10/2020

Interesado: AMGEN BIOTECNOLÓGICA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora evaluar la solicitud de inclusión del principio activo CARFILZOMIB en el listado de moléculas para la exigencia de estudios de bioequivalencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda la inclusión del producto de la referencia en el anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, teniendo en cuenta que corresponde a una formulación en solución para administración intravenosa que, como tal, alcanza una biodisponibilidad completa.

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



3.3.2 APROBACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA EN COLOMBIA

Radicado: 20211010457

Fecha: 25/01/2021

Interesado: Cámara de la Industria Farmacéutica ANDI

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora responder las siguientes preguntas en cuanto a:

1. Bajo nivel de aprobación de estudios de Bioequivalencia: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre la negación de los estudios de Bioequivalencia en Colombia? ¿Por qué los mismos estudios realizados en centros de calidad son aprobados en otros países y son rechazados en Colombia?
2. Tiempos prolongados de revisión para aprobación de protocolos y resultados de los estudios: ¿Cuál es la opinión de la Sala Especializada sobre el alto número de requerimientos? ¿Cuáles mecanismos pueden crearse para reducir el número de requerimientos y de conceptos antes de la aprobación de un estudio de Bioequivalencia?
3. Riesgo de oligopolio o monopolio en el corto plazo: ¿Cuál es la opinión de los Comisionados frente al hecho que existan grupos críticos de medicamentos con pocos estudios de Bioequivalencia radicados? y ¿Cuál puede ser el impacto de la negación de estudios de moléculas con riesgo de oligopolio y/o desabastecimiento en el corto plazo, para los costos del sistema de salud y para la atención de pacientes con enfermedades crónicas (epilepsia, arritmias, trasplantes, o diabetes)?
4. Incertidumbre sobre el rol de los Comisionados en la revisión de los estudios: ¿Cuál es el papel y el grado de responsabilidad del Grupo de Apoyo de la Sala Especializada y de los Comisionados de la Sala Especializada en la revisión y aprobación/negación de los resultados de un estudio de Bioequivalencia?
5. Desestimulo para la investigación en farmacocinética local e internacionalmente: ¿Cuál es el lineamiento de la Comisión Revisora para reiniciar en el corto plazo la ejecución de estudios de Bioequivalencia en el país, teniendo presente que las clínicas acreditadas para esto no tienen la capacidad autorizada para hospitalizar voluntarios sanos en época de pandemia por Covid-19?
6. Falta de mecanismos de contacto entre la Industria Farmacéutica y Centros de Investigación en estudios biofarmacéuticos con el INVIMA. Además de los mecanismos de comunicación disponibles, como la solicitud de citas por internet al Grupo de Apoyo a la Sala Especializada, ¿qué otro mecanismo se puede crear o reforzar para mejorar el acompañamiento del INVIMA en la ejecución de estos estudios, que propenda por la generación de espacios para compartir conocimientos y generar confianza en los resultados de los estudios presentados al INVIMA?
7. Finalmente, desde la Industria Farmacéutica y los Centros de Investigación (CRO) planteamos a continuación algunas medidas para propiciar un cambio positivo en la evaluación de estudios de Bioequivalencia en el país:
 1. Unificar criterios con la Comisión Revisora para cumplimiento de los requisitos según la normatividad vigente, retomando las mesas de trabajo para identificar los

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



principales inconvenientes en la aprobación de los estudios y creando puntos de contacto entre la industria, los CROs y el INVIMA.

2. Buscar mecanismos que garanticen una revisión detallada y exhaustiva de los protocolos en el menor tiempo posible.

3. Alinear la revisión de los estudios con el protocolo previamente revisado y aprobado por el ente regulador.

4. Considerar los antecedentes de productos que tengan estudios de bioequivalencia que hayan sido aprobados por países de referencia, dentro de la evaluación local.

5. Incluir representantes de la industria como veedores de las mesas de evaluación de estudios. Considerar la posibilidad de instancias de defensa pública oral de los resultados de los estudios ante la Comisión de evaluación, en las que se propicie la interacción entre CROs e INVIMA para definir los aspectos que pueden generar duda en la realización de un estudio y si es posible con la participación de Universidades.

6. Autorizar la creación de un comité consultor para los CRO, que valide previamente el cumplimiento de requisitos del estudio antes de su sometimiento y de una recomendación sobre el estudio, la cual no sería vinculante, pero podría servir al INVIMA como base de la evaluación. Se podría estandarizar un formulario con un listado de chequeo con los puntos que se consideren relevantes y que sean evaluados por 2 o 3 miembros idóneos del comité consultivo pertenecientes a las CROs.

7. Desarrollar capacitaciones y talleres sobre los aspectos técnicos necesarios para la evaluación de estudios de bioequivalencia con la participación de la autoridad sanitaria, la industria y los centros de investigación (CRO).

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.

3.3.3 CLARITYNE® D REPETABS®

Radicado: 20201251815

Fecha: 24/12/2020

Interesado: MD Mosquera Abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a la solicitud allegada mediante derecho de petición, respecto a que se evalúe y defina el producto Clarityne® D Repetabs® como el medicamento innovador para la combinación fija de loratadina 5mg y clorhidrato de fenilefrina 30mg en tabletas de liberación sostenida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado aclarar su solicitud, con miras a establecer una respuesta concreta y definida.

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



3.3.4 VITA C POLVO EFERVESCENTE

Radicado: 20201167602 / 20211015185

Fecha: 4/02/2021

Interesado: MOSQUERA ABOGADOS / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la condición de venta, para el producto del asunto y en general para medicamentos con dosis de 1 g de ácido ascórbico para administración por vía oral, teniendo en cuenta lo solicitado por la firma MOSQUERA ABOGADOS, mediante Derecho de Petición con radicado No. 20211015185 de 02/02/2021, quien cuestiona porque se dio condición de venta libre al producto VITA C polvo efervescente, R.S. INVIMA 2020M-0019983, a pesar de que en el concepto del Acta 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, se reclasificaron a condición de venta bajo fórmula médica, algunas formas farmacéuticas con dosis de 1 g de ácido ascórbico por vía oral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a la consulta en los siguientes términos:

1. ¿Cuál es la posología aprobada para el registro INVIMA 2020M-0019983 que contiene como principio activo vitamina C 1g por cada 4 g de polvo efervescente?

La Sala le recuerda al interesado que la indicación y posología aprobada para vitamina C es la conceptuada en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.3.6 SEM y Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2 SEM, así:

“La Vitamina C tiene como única indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto) (...)”

(...) los regímenes posológicos para el tratamiento del escorbuto son: 300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico.”

2. De acuerdo con la presentación comercial aprobada para el registro INVIMA 2020M0019983, la cual es, sobre por 4 g de polvo que contienen 1 g de vitamina C cada uno, quisiéramos saber las razones que tuvo INVIMA para no tener en cuenta el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos en el acta 37 de 2018, numeral 3.1.13.2 en la que se reclasificaron a condición de venta bajo fórmula médica, los productos que contienen vitamina C 1 g en forma de tableta masticable y tableta efervescente. Si bien, la forma farmacéutica polvo para reconstituir a solución oral no está contemplada en el concepto, la presentación del producto contiene 1 g de vitamina

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



C y finalmente va a ser disuelta en agua de la misma forma que la tableta efervescente. Es decir que hace referencia al MISMO principio activo, la MISMA concentración de principio activo, la MISMA vía de administración y la MISMA forma de administración, como solución oral.

La Sala aclara al interesado que el concepto del Acta No. 24 de 2020 numeral 3.3.6 SEM y Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2 SEM aplica para todos los productos que tengan como principio activo únicamente vitamina C. Así mismo, aclara que estos conceptos aplican también para la presentación en polvo efervescente.

- 3. *¿Quiere decir esto, que todos los productos que se registren y que contengan 1 g de vitamina C en forma de polvo efervescente para reconstituir a solución oral u otra forma farmacéutica distinta a las relacionadas en el concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos en el acta 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, serán clasificados como producto de venta libre?***

No, en concordancia con las dos respuestas anteriores, todos los productos que contengan como principio activo único vitamina C, tienen como indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto), condición de salud que requiere diagnóstico y seguimiento médico; por tanto, todos los medicamentos que contienen como único principio activo vitamina C deben ser de venta bajo prescripción (Resolución 886 del Ministerio de protección social de 2004 artículo 1 literal 2).

- 4. *Porque productos que tienen el mismo principio activo y la misma concentración, para la misma vía de administración, esto es Vitamina C 1g polvo efervescente para solución oral y vitamina C 1 g, tabletas efervescentes para administración oral, tienen aprobadas contraindicaciones y advertencias distintas, aun cuando existe un concepto de la sala especializada de medicamentos emitido previo a la aprobación del registro sanitario INVIMA 2020M-0019983. El concepto referido corresponde al emitido por la Sala Especializada de Medicamentos en el acta 37 de 2018, numeral 3.1.13.2***

Todos los productos que contengan como principio activo único vitamina C, tienen como indicación aprobada el tratamiento de la deficiencia de la vitamina C (Escorbuto), condición de salud que requiere diagnóstico y seguimiento médico; por tanto, todos los productos deberán tener la misma información farmacología actualizada al Acta No. 24 de 2020 numeral 3.3.6 SEM y Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2 SEM.

- 5. *También se observan diferencias importantes entre las contraindicaciones y advertencias aprobadas para el registro INVIMA 2020M-0019983 y las conceptuadas por la Sala Especializada de Medicamentos en el acta 37 de 2018, numeral 3.1.13.2, como se detalla a continuación: (...)***

Todos los productos que contengan como principio activo único vitamina C, deberán tener la misma información farmacológica actualizada al Acta No. 24 de 2020 numeral

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



3.3.6 SEM y Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2 SEM; por tanto, todos los interesados deberán acogerse a estos conceptos.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a todos los productos con principio activo único vitamina C, con el fin de actualizar su información farmacológica al concepto emitido en el Acta No. 24 de 2020 numeral 3.3.6 SEM y Acta No. 37 de 2018 numeral 3.1.13.2 SEM.

La Sala recomienda actualizar el listado de medicamentos de venta libre, en el sentido de excluir todos los productos que contengan vitamina C como único principio activo.

3.3.5 ÁCIDO CARGLÚMICO

Radicado: 20211031267

Fecha: 22/02/2021

Interesado: Aristizabal y Jimenez abogados

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a la solicitud allegada mediante derecho de petición, respecto a los siguientes puntos en cuanto a estudio y posibilidad de requerimiento de evaluación farmacológica para el producto Ácido Carglúmico 200mg,

1. Tener en cuenta la información suministrada en este escrito para la aprobación del medicamento con activo Ácido Carglúmico, Radicado No. 20201237806 y Expediente: 20194139
2. Verificar para qué indicaciones tiene EMA aprobado el medicamento Ácido Carglúmico fabricado por UNITHER DEVELOPPEMENT BORDEAU, Radicado. 20201237806 Expediente: 20194139.
3. Verificar por qué el medicamento con activo Ácido Carglúmico, Radicado No. 20201237806 y Expediente: 20194139, aún no tiene todas las indicaciones aprobadas que tiene el innovador en la EMA y la FDA
4. Evaluar la posibilidad de requerir la evaluación farmacológica para el medicamento presentado en la solicitud Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139, con el fin de que demuestre seguridad y eficacia para las indicaciones que no tiene aprobado el producto por EMA, ni FDA.
5. Evaluar la posibilidad de requerir estudios de bioequivalencia del medicamento Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139 frente al medicamento innovador Carbaglu® 200mg, teniendo en cuenta su enfoque en el tratamiento en infantes y neonatos, grupo en que la efectividad del tratamiento podría hacer la diferencia.

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



6. Evaluar la posibilidad de requerir al fabricante del medicamento Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139 el plan de gestión de riesgo respecto al uso del medicamento y tratamiento de la enfermedad en Colombia.
7. Se evalúe la posibilidad de requerir al fabricante del producto Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139, un plan de farmacovigilancia activa, para el manejo del medicamento en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da respuesta a la consulta en los siguientes términos:

1. ***Tener en cuenta la información suministrada en este escrito para la aprobación del medicamento con activo Ácido Carglúmico, Radicado No. 20201237806 y Expediente: 20194139***

La Sala tendrá en cuenta, si es el caso, en el marco de la normativa vigente, la información suministrada en este escrito para la aprobación del medicamento con activo Ácido Carglúmico, Radicado No. 20201237806 y Expediente: 20194139.

2. ***Verificar para qué indicaciones tiene EMA aprobado el medicamento Ácido Carglúmico fabricado por UNITHER DEVELOPPEMENT BORDEAU, Radicado. 20201237806 Expediente: 20194139.***

La Sala aclara al peticionario que todas las solicitudes que llegan a su consideración, las evalúa de forma integral con base en la información allegada por los interesados en el marco de la normativa vigente, lo que incluye los antecedentes regulatorios en otras agencias y actúa de manera independiente de ellas, de acuerdo al estado del arte y su leal saber y entender.

3. ***Verificar por qué el medicamento con activo Ácido Carglúmico, Radicado No. 20201237806 y Expediente: 20194139, aún no tiene todas las indicaciones aprobadas que tiene el innovador en la EMA y la FDA.***

La Sala aclara al peticionario que todas las solicitudes que llegan a su consideración, las evalúa de forma integral con base en la información allegada por los interesados en el marco de la normativa vigente, lo que incluye los antecedentes regulatorios en otras agencias y actúa de manera independiente de ellas, de acuerdo al estado del arte y su leal saber y entender.

4. ***Evaluar la posibilidad de requerir la evaluación farmacológica para el medicamento presentado en la solicitud Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139, con el fin de que demuestre seguridad y eficacia para las indicaciones que no tiene aprobado el producto por EMA, ni FDA.***

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



La Sala siempre realiza las evaluaciones farmacológicas de los productos con miras a establecer todos los parámetros que garanticen la seguridad, eficacia, calidad, etc, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 677 de 1995 y demás normativa vigente. Los conceptos emitidos por la Sala aplican para todos los productos con el mismo principio activo, forma farmacéutica, concentración e indicaciones.

5. ***Evaluar la posibilidad de requerir estudios de bioequivalencia del medicamento Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139 frente al medicamento innovador Carbaglu® 200mg, teniendo en cuenta su enfoque en el tratamiento en infantes y neonatos, grupo en que la efectividad del tratamiento podría hacer la diferencia.***

La Sala recuerda al peticionario que en la normativa vigente están establecidas las condiciones para exigir estudios de bioequivalencia a cualquier producto que lo requiera.

6. ***Evaluar la posibilidad de requerir al fabricante del medicamento Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139 el plan de gestión de riesgo respecto al uso del medicamento y tratamiento de la enfermedad en Colombia.***

7. ***Se evalúe la posibilidad de requerir al fabricante del producto Radicado No. 20201237806 Expediente: 20194139, un plan de farmacovigilancia activa, para el manejo del medicamento en Colombia.***

La Sala recuerda al peticionario que en la normativa vigente están establecidas las condiciones para exigir el plan de farmacovigilancia y PGR, las cuales se aplican de acuerdo a las particularidades de cada producto, con base en las recomendaciones del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

3.3.6 MEDICAMENTOS CON FORMA FARMACÉUTICA EMULSION QUE CONTIENE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS: ALCANFOR 3%, MENTOL 4%, SALICILATO DE METILO 14%.

Radicado : 20211035047
Fecha : 26/02/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora indicar si el medicamento con forma farmacéutica emulsión que tiene los mismos activos en las mismas concentraciones que el medicamento con forma farmacéutica ungüento puede utilizar la misma información farmacológica que ya fue autorizada por la comisión revisora en el numeral 3.1.6.2 del acta 29 de 2012.

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



En caso de ser negativa la respuesta a la primera pregunta ¿Cuál información farmacológica debería utilizarse para el medicamento con principio activo alcanfor sintético 3%, mentol racémico 4%, salicilato de metilo 14% y cuya forma farmacéutica es emulsión?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la forma farmacéutica emulsión y ungüento que contengan los mismos principios activos en iguales concentraciones pueden utilizar la misma información farmacológica.

3.3.7 RIOCIQUAT

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 aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.8 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

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



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

3.3.9 LENVATINIB / AFATINIB / REGORAFENIB

Radicado: 20211033255

Interesado: WILLOW PHARMA

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se pronuncie al respecto de:

1. Dando cumplimiento a la normatividad vigente aplicable a la presentación de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para obtención de registro sanitario en Colombia ¿los principios activos Lenvatinib, Afatinib y Regorafenib formulados como medicamentos en formas farmacéuticas de liberación convencional requieren estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para obtener registro sanitario?
2. En caso de que la respuesta a la pregunta anterior sea afirmativa para al menos uno de los mencionados principios activos, ¿Qué tipo de estudios se requieren? ¿in vivo o in vitro?
3. Adicionalmente, ¿Cuál sería el medicamento de referencia en caso de que sea aplicable la ejecución de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia?

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

3.3.10 DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/ mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Radicado: 20211043875

Fecha: 09/03/2021

Interesado: AL PHARMA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a la solicitud allegada mediante derecho de petición, respecto a la Norma farmacológica del principio activo DOCETAXEL ANHIDRO 20 mg/mL con forma farmacéutica Solución concentrada para infusión.

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



2. PETICIONES

2.1. Se aclare la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 emitida por INVIMA, bien sea que:

- 2.1.1. Se aclare que el **DOCETAXEL TRIHIDRATO ES EQUIVALENTE A DOCETAXEL**, o,
- 2.1.2. Se incluya el **EL PRINCIPIO ACTIVO DOCETAXEL ANHIDRO FORMA FARMACÉUTICA: SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN Y EN LA CONCENTRACIÓN DE 20 mg/ mL EN NORMA FARMACOLÓGICA, PARA LAS PRESENTACIONES DE 20 mg/ mL, 80 mg/ 4 mL y 160 mg/ 8 mL**, o,
- 2.1.3. se modifique la norma farmacológica a **DOCETAXEL**, independientemente si se trata de **TRIHIDRATO o ANHIDRO**.

2.2. Se aplique el Derecho Constitucional de la igualdad y en consecuencia se recomiende a la **DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS DEL INVIMA LA RADICACIÓN DEL PRODUCTO DOCETAXEL 20 mg/ mL Solución concentrada para perfusión presentaciones de 20 mg/ mL, 80 mg/ 4 mL y 160 mg/ 8 mL**, teniendo en cuenta que no hacerlo, conllevaría a un trato desigual, discriminatorio y sin justificación legal como hasta ahora ha ocurrido.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que el principio activo Docetaxel Anhidro 20 mg/ml con forma farmacéutica Solución concentrada para infusión se incluye en la Norma farmacológica 6.0.0.0.N10.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 CLOZAPINA TABLETAS 25MG

Expediente: 19975977
Radicado: 20201238404
Fecha: 11/12/2020
Interesado: Humax Pharmaceutical

Composición: Clozapina x 25mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar para el producto de la referencia:

- Indicaciones aprobadas
- Contraindicaciones aprobadas
- Precauciones y Advertencias aprobadas

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



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora reitera que de acuerdo al Auto 2020008276 del 14/07/2020 se determinó que el interesado debe cumplir con lo conceptuado en el Acta 21 de 2016 numeral 3.4.5., quedando la información farmacológica para el medicamento Clozapina de la siguiente manera:

Indicaciones:

Neuroléptico con acción antipsicótica. Psicosis durante el curso de la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la Clozapina o a cualquiera de los excipientes de Clozapina. Pacientes a quienes no resulta posible hacerles análisis sanguíneos regulares.

Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis tóxica o idiosincrásica (a excepción de la granulocitopenia o la agranulocitosis de una quimioterapia anterior). Alteraciones funcionales de la médula ósea.

Epilepsia no controlada. Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas, intoxicaciones medicamentosas, estados comatosos.

Colapso circulatorio

Depresión del sistema nervioso central por causas diversas

Trastornos renales o cardíacos graves (por ejemplo, miocarditis).

Hepatopatía activa asociada a náuseas, anorexia o ictericia; hepatopatía progresiva, insuficiencia hepática. Íleo paralítico.

Riesgo de aparición de complicaciones graves y potencialmente mortales incluyendo la obstrucción intestinal, isquemia, y perforación por el uso de Clozapina.

Embarazo o menores de 16 años.

Advertencias y precauciones:

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o de producir trastornos metabólicos como hiperglicemia.

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

3.4.2 RALTEGRAVIR

Radicado: 20211023426

Interesado: MSD Colombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en el Acta 20 de 2020 numeral 3.3.1 SEM, respecto al requerimiento 3 descrito en dicha Acta.

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



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica al interesado remitirse al Acta No. 08 de 2021 numeral 3.4.3 SEM, en donde se dio respuesta a esta solicitud.

3.4.3 CLORHIDRATO DE TRAMADOL + DICLOFENACO SÓDICO

Radicado : 20211015399
Fecha : 02/02/2021
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar concepto del Acta No.18 de 2020, numeral 3.4.1 de acuerdo a las peticiones expuestas en el derecho de petición con radicado 20211015399:

1. De acuerdo a las consideraciones anteriormente expuestas, amablemente solicitamos aclarar el concepto emitido bajo Acta No. 18 de 2020 numeral 3.4.1 y Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.4 y de esta manera, mantener la indicación sin cambio, dado que los estudios clínicos soportan el uso de tramadol clorhidrato + diclofenaco sódico únicamente en dolor agudo.
2. Mantener la indicación para los medicamentos compuestos por Tramadol clorhidrato + Diclofenaco sódico (Adorlan® / Adorlan® Forte), de la siguiente manera: “Alivio del dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa, de carácter agudo”.
3. En caso que su respuesta sea ratificar el concepto emitido en la Acta anteriormente mencionada, solicitamos amablemente indicarnos la información científica que soporta el cambio, y la razón por la cual los estudios no se consideran suficientes. Cabe anotar que alrededor del mundo la indicación de tramadol clorhidrato + diclofenaco sódico se encuentra únicamente para dolor agudo y los estudios clínicos realizados soportan esta indicación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite aclarar que la indicación para la asociación Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides es “Alivio del dolor agudo de intensidad moderada a severa”, y la indicación para medicamentos que contengan Analgésicos opioides, como único componente es “Está indicado para el dolor agudo moderado a severo y dolor crónico moderado a severo de origen oncológico”.

De acuerdo con lo anterior, la Sala llama a revisión de oficio a todos los productos que tengan en su composición la asociación de Analgésicos opioides + Analgésicos no opioides, y Analgésicos opioides, como único componente, para unificar su información relacionada con las indicaciones.

3.4.4 INLYTA® 5MG TABLETAS RECUBIERTAS INLYTA® 1 MG TABLETA RECUBIERTA

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



Radicado : 20211034830
Fecha : 25/02/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Axitinib
- Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Axitinib

Forma Farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto acerca de la información de indicaciones allegada mediante radicados 20201171274 / 20201179997 de fechas 23 de Septiembre de 2020 y 02 de Octubre de 2020, específicamente en los folios 151 al 163 de los radicados Iniciales y los alcances al radicado, lo anterior teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en la correspondencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora traslada la solicitud a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológico por ser de su competencia.

3.4.5 VASOPRESINA

Radicado : 20211053742
Fecha : 18/03/2021
Interesado : Nancy Torres Poveda

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar las siguientes preguntas, para el producto Vasopresina 20 Unidades/mL Solución Inyectable

- Cuál o cuáles son los principios activos aprobados en normas farmacológicas para este producto?
- El principio activo Vasopresina Acetato se considera aprobado en normas farmacológicas para este producto?
- Si no se encuentra aprobado, cuál sería el trámite por realizar para la solicitud del registro sanitario de Vasopresina 20 Unidades/mL Solución Inyectable?

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora da repuesta a la solicitud en los siguientes términos:

- Cuál o cuáles son los principios activos aprobados en normas farmacológicas para este producto?

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



El principio activo incluido en norma farmacológica es Vasopresina, tanto en su forma de base como de sal Tanato.

- El principio activo Vasopresina Acetato se considera aprobado en normas farmacológicas para este producto?

La sal Vasopresina Acetato no está incluida en normas farmacológicas.

- Si no se encuentra aprobado, cuál sería el trámite por realizar para la solicitud del registro sanitario de Vasopresina 20 Unidades/mL Solución Inyectable?

Deberá solicitar la evaluación farmacológica e inclusión en normas farmacológicas, presentando la información que permita evaluar seguridad y eficacia de la sal.

Siendo las 16:00 del día 28 de abril 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