

Contenido	
ACTA No. 06 DE 2025 Tercera parte	2
ORDEN DEL DÍA	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	3
3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia	3
3.1.7.1 LEVOTIROXINA SODICA 50 MCG	3
3.1.7.2 LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG	4
3.1.7.3 METFORVITAE 1000MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	6
3.1.7.4 SUNIVITAE® 50 MG CÁPSULAS DURAS	7
3.1.9 Modificación de dosificación y posología	8
3.1.9.1 JADELLE ®	8
3.1.9.2 TRILEPTAL® 6 % SUSPENSION	19
3.1.9.3 TRILEPTAL 300 MG TABLETA RECUBIERTA	26
TRILEPTAL® 600 MG TABLETA	26
3.1.9.4 BRIDION® 200 MG/2 ML SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN	33
3.1.9.5 SYNTHROID® 25 MCG	46
SYNTHROID® 50 MCG	46
SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS	46
SYNTHROID® 88 MCG	46
SYNTHROID® 100 MCG TABLETAS	46
SYNTHROID® 112 MCG TABLETAS	46
SYNTHROID® 125 MCG TABLETAS	46
SYNTHROID® 137 MCG	46
SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS	46
SYNTHROID 175 MCG	46
SYNTHROID ® 200 MCG	46
3.1.9.6 ENTRESTO® 50 MG	64
ENTRESTO® 100 MG	64
ENTRESTO® 200 MG	64
3.1.9.7 SEROXAT® CR 12.5 MG	68
SEROXAT® CR 25 MG	68
3.1.9.8 CIALIS® 5 MG	84
3.1.13 Unificaciones	87
3.1.13.1 HIDROXIZINA CLORHIDRATO 100 MG/2 ML	87
3.1.13.2 CLORURO DE MIVACURIO 10 MG/5 ML	96
3.4 ACLARACIONES	108
3.4.1 SITAVITAE® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS	108

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 06 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 03, 04, 05, 06, 09, 10 Y 11 DE JUNIO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 LEVOTIROXINA SODICA 50 MCG

Expediente : 19974622
Radicado : 20231034657 / 20231114869 / 20241078685
Fecha : 15/03/2024
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición a la Resolución No. 2024009908 del 6 de marzo de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se conceda la aprobación de la Modificación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en el marco del recurso de reposición interpuesto contra la Resolución No. 2024009908 del 6 de marzo de 2024, y valorados los argumentos técnicos incluidos en el radicado No. 20241078685 del 03 de abril de 2024, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda ratificar la negación del estudio de bioequivalencia in vivo solicitado como soporte a la modificación de la fórmula cualicuantitativa del producto Levotiroxina Sódica 50 mcg tabletas, fabricado por Procaps S.A., frente al producto de referencia Levotiroxina Sódica 100 mcg tabletas, fabricado por Procaps S.A. radicado 20231034672, expediente 19974623.

La decisión se sustenta en el análisis técnico de las evidencias allegadas dentro de las etapas procesales reglamentarias, en las cuales se identificaron incumplimientos críticos que impiden considerar superados los requerimientos emitidos mediante el Auto No. 2023002385, emitido el 11 de abril de 2023. Lo anterior por cuanto:

1. Se evidenció que la validación analítica presentada por el interesado no cumple con todos los parámetros requeridos en los medios de disolución exigidos por la normativa. La evaluación detallada evidenció que solo se verificó la selectividad en los medios de disolución prueba, mientras que el resto de los parámetros críticos fueron validados únicamente en agua (medio de disolución de control), lo que afecta la

confiabilidad de los perfiles de disolución. Por ello, se considera que el requerimiento no ha sido subsanado y se mantiene el concepto desfavorable.

2. Se evidenció una contradicción entre la normativa alegada (BP) en el presente recurso de reposición y la metodología realmente aplicada (USP), lo que afecta la coherencia técnica y la trazabilidad documental. Además, la omisión del estudio del efecto del filtro, exigido por la USP, compromete la validación analítica del método de control de calidad. Dado que el requerimiento no ha sido subsanado adecuadamente, se recomienda mantener el concepto desfavorable.
3. Dado que la bioexención requiere la aprobación previa del estudio de bioequivalencia in vivo, el cual fue presentado para el producto biolote Levotiroxina Sódica 100 mcg tabletas radicado 20231034672, expediente 19974623 y este ha sido rechazado, no es posible validar ni aprobar los perfiles de disolución comparativos para Levotiroxina Sódica 50 mcg tabletas radicado 20231034657, expediente 19974622.

3.1.7.2 LEVOTIROXINA SODICA 100 MCG

Expediente : 19974623
Radicado : 20231034672 / 20231120055 / 20231127320 / 20241069778
Fecha : 15/03/2024
Interesado : PROCAPS S.A
Fabricante : PROCAPS S.A

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de levotiroxina sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, Recurso de Reposición a la Resolución No. 2024010243 del 7 de marzo de 2024, con el fin de que se revoque el artículo primero y en su lugar se conceda la aprobación de la Modificación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en el marco del recurso de reposición interpuesto contra la Resolución No. 2024010243 del 7 de marzo de 2024, y valorados los argumentos técnicos incluidos en el radicado No. 20241069778, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda ratificar la negación del estudio de bioequivalencia in vivo solicitado como soporte a la modificación de la fórmula cualicuantitativa del producto Levotiroxina Sódica 100 mcg tabletas recubiertas, fabricado por Procaps S.A., frente al producto de referencia Eutirox® 100 mcg, fabricado por Merck, Darmstadt, Alemania.

La decisión se sustenta en el análisis técnico de las evidencias allegadas dentro de las etapas procesales reglamentarias, en las cuales se identificaron incumplimientos críticos que impiden considerar superados los requerimientos emitidos mediante el Auto No. 2023003002 del 27 de abril de 2023.

Lo anterior por cuanto:

1. Se evidenció que no se realizó la corrección de potencia entre el producto test y el producto de referencia. De acuerdo con el numeral 7.3.2 del Anexo Técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016, cuando la diferencia de potencia entre los productos supera el 5%, es obligatorio ajustar los resultados farmacocinéticos. En este caso, el producto test mostró una potencia de 103.6% frente al 98.2% del producto de referencia, superando dicho umbral. Esta omisión invalida la comparación directa de los parámetros de biodisponibilidad. Asimismo, el interesado no presentó refutación técnica ni justificación aceptable al respecto.
2. Se identificó que no se allegaron los perfiles de concentración-tiempo medios semilogarítmicos para ambos productos, lo que impide la verificación visual de la superposición entre curvas y la evaluación cualitativa del comportamiento farmacocinético.
3. Respecto a la validación bioanalítica aportada inicialmente (documento RES-VALTEC-121-LEVO-V.04), se evidenció el no cumplimiento del criterio de precisión y exactitud en muestras específicas (CC LIC P5 del día 1 y CC LIC P2 del día 3), situación que fue reconocida implícitamente por el recurrente al presentar, en la etapa del recurso, una nueva versión del informe de validación (RES-VAL-TEC-121-LEVO-V.06). Sin embargo, este documento fue radicado por fuera de la etapa procesal oportuna, esto es, luego del análisis inicial o vencido el término otorgado en el auto respectivo, por lo que no puede ser considerado como parte de la evaluación, conforme a los principios de transparencia, trazabilidad y debido proceso aplicables al trámite. Permitir la introducción de información extemporánea comprometería la seguridad jurídica del procedimiento y abriría la puerta a una subsanación irregular.
A ello se suma la ausencia del 20% de los cromatogramas representativos exigidos para la validación bioanalítica, incluyendo los correspondientes a pruebas críticas como carry over, selectividad, efecto matriz y estabilidad. Esta omisión contraviene los requisitos mínimos de trazabilidad exigidos en los lineamientos de validación bioanalítica nacionales e internacionales, y fue igualmente no subsanada por el recurrente en el recurso.
4. Se confirmó el incumplimiento del parámetro de integridad de dilución, evidenciado en la Tabla 35 del informe técnico, donde las muestras CC DIL P2 (día 2) y CC DIL P2 y P4 (día 3) presentaron valores fuera del rango de aceptación para exactitud. La respuesta del interesado, que pretendía subsanar este hallazgo mediante una reinterpretación de los datos a la luz del informe actualizado, resulta improcedente por las mismas razones procesales antes expuestas.

En virtud de lo anterior, y dado que los argumentos presentados no desvirtúan los hallazgos que motivaron la negación inicial, esta Sala recomienda mantener la decisión de negar el estudio de bioequivalencia in vivo solicitado.

3.1.7.3 METFORVITAE 1000MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20195408
Radicado : 20201255043 / 20231295863
Fecha : 22/11/2023
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S
Fabricante : S.A.G Manufacturing S.L.U

Composición: Cada tableta recubierta contiene metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023009447 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.10, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No. 10 de 2021 SEM, numeral 3.1.7.10., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar los estudios de Bioequivalencia in vitro por proporcionalidad de dosis para el producto Metforvitae® (Metformina Clorhidrato) 1000 mg Comprimidos Recubiertos, fabricado por SAG Manufacturing S.L.U, Av. de Madrid, 28750 San Agustín del Guadalix, Madrid, España para Galenicum Health, S.L.; frente al producto Metforvitae® (Metformina Clorhidrato) 850 mg Comprimidos Recubiertos, fabricado por SAG Manufacturing S.L.U, Av. de Madrid, 28750 San Agustín del Guadalix, Madrid, España para Galenicum Health, S.L.

La negación se da en cuanto a que:

El interesado no presentó las validaciones de las metodologías analíticas que soporten los resultados obtenidos de los perfiles de disolución comparativos a pH 1.2, 4.5, 6.8 y control de calidad (especificidad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad), según los lineamientos de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia.

No presentó Certificados de análisis de los estándares empleados en la validación de la metodología y la determinación del analito en los perfiles de disolución.

No presentó los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo el 20% del total de la validación analítica) a los pH 1.2; pH 4.5 y pH 6.8 y control de calidad. Siendo estas copias del original obtenidas del equipo. Estos cromatogramas deben contener información que permita la trazabilidad tal como nombre de la muestra, área, fecha de análisis, analista, volumen de inyección, etc. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016 y Circular No. 1000-113-18).

3.1.7.4 SUNIVITAE® 50 MG CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20196939
Radicado : 20211020487 / 20231219378 / 20231337136
Fecha : 21/12/2023
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO. LTD

Composición: Cada cápsula dura contiene 66,8 mg de malato de sunitinib equivalente a 50 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, respuesta al Auto No. 2023011281 emitido mediante Acta No. 15 de 2022 SEM numeral 3.1.7.10, para continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el acta No. 15 de 2022 SEM Numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Sunivita® (Sunitinib malato 50 mg) Cápsulas duras fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Ltd., con domicilio en No. 30 Chenggong 1st. Rd. Sinsing Village, Nantou City, 540, Nantou Country, Taiwan (Titular Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en, Calle 70bis #4-41, Bogotá – Colombia); frente al producto de referencia Sutent® hard capsules (Sunitinib malato 50 mg) tabletas recubiertas, fabricado por Pfizer Italia S.r.l. Via del Commercio – Zona Industriale 63100 Marino del Tronto (Ascoli Piceno), Italy (Importado por Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom); y el estudio *in vitro* para los perfiles de disolución comparativos, del producto Sunivita® (Sunitinib malato 25 mg y 12,5 mg) Cápsulas duras fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Ltd., con domicilio en No. 30 Chenggong 1st. Rd. Sinsing Village, Nantou City, 540, Nantou Country, Taiwan (Titular Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en, Calle 70bis #4-41, Bogotá – Colombia); frente al producto de referencia Sunivita® (Sunitinib malato 50 mg; biolote) Cápsulas duras fabricado por Lotus Pharmaceutical Co. Ltd., con domicilio en No. 30 Chenggong 1st. Rd. Sinsing Village, Nantou City, 540, Nantou Country, Taiwan (Titular Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en, Calle 70bis #4-41, Bogotá – Colombia).

La Sala llama la atención en el sentido que los productos Sitavita® y Sunivita® con principio activos diferentes sitagliptina y sunitinib respectivamente comparten nombre comercial similar para diferentes usos, lo cual podría prestarse para errores de medicación.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 JADELLE ®

Expediente : 19934015
Radicado : 20251063932
Fecha : 14/03/2025
Interesado : BAYER A.G.

Composición: Cada implante contiene 75 mg de levonorgestrel

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Anticonceptivo

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 06 (basado en CCDS 06 del 06 de marzo de 2020), allegado mediante radicado No. 20251063932
- Inserto versión 06 (basado en CCDS 06 del 06 de marzo de 2020), allegado mediante radicado No. 20251063932

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251063932 se solicita modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones para levonorgestrel implante contiene 75 mg (Jadelle ®). Así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión 06 (basado en CCDS 06 del 06 de marzo de 2020), allegados mediante Radicado No. 20251063932.

La Sala encuentra que se trata de cambios editoriales que no modifican la esencia del contenido, por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas, con la siguiente información:

Nueva dosificación:
Forma de administración
Para uso subcutáneo.

Jadelle® es un método anticonceptivo para uso a largo plazo (hasta cinco años). Debe informársele a la usuaria que los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento si así lo solicita.

Solo para el dispositivo de inserción Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles envasados en una bolsa. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de atención médica, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan justo debajo de la piel con un trocar estéril descartable.

Importante: El trocar descartable de JADELLE® está previsto para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el trocar debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado. En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestesiarse el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan con el trocar en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Solo para la versión precargada de Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles precargados dentro de un dispositivo de inserción descartable envasados en un blíster. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de la salud, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan justo debajo de la piel con un dispositivo de inserción estéril descartable.

Importante: Los componentes del dispositivo de inserción están previstos para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el dispositivo de inserción debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado.

En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestesiarse el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan con el dispositivo de inserción en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Posología

Sin uso de anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)

Jadelle® se debe insertar en el lapso de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual. Si los implantes se insertan en cualquier otro momento, se debe descartar la presencia de un embarazo de manera confiable antes de la inserción y se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante, al menos, 7 días después de la inserción.

Cambio a partir de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado [AOC]), un anillo vaginal o un parche transdérmico

Jadelle® se debe insertar preferentemente el día posterior al último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado previo, sino a lo sumo el día posterior al 7.º día del intervalo sin comprimidos o con comprimidos de placebo. En caso de que se hayan utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, Jadelle® se debe insertar preferentemente el día del retiro del último anillo o parche de un envase de un ciclo, o a lo sumo en el momento en que correspondería realizar la próxima aplicación.

Cambio a partir de otro método con progestágenos solamente (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágenos

La mujer puede efectuar el cambio cualquier día si se reemplaza la minipíldora, el día de la extracción si se reemplaza otro implante o el SIU, o en el momento en que debe administrarse la siguiente inyección en el caso de que reemplace un inyectable.

Después de un aborto en el primer trimestre

Jadelle® se puede insertar inmediatamente. Cuando esto ocurre, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre

Jadelle® se puede insertar inmediatamente después de un aborto en el segundo trimestre o de un parto. Si se inserta después de los 21 días tras el parto, se debe descartar la

presencia de un embarazo de manera confiable y se deben tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales durante un mínimo de 7 días después de la inserción.

Extracción de Jadelle®

Los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento por motivos médicos o personales, pero se deben extraer, como máximo, después de 5 años a partir de la inserción. Los implantes se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual. La pérdida del efecto anticonceptivo se produce prácticamente de inmediato; debe aplicarse otro método anticonceptivo, a menos que se desee el embarazo. Al comenzar la extracción de los implantes, se limpia la piel y se infiltra un anestésico local debajo de los extremos de los implantes. Se hace una incisión de 4 mm en la piel con un bisturí, por debajo de la parte inferior de la V. Los implantes se extraen utilizando un pequeño fórceps (por ejemplo, mosquito). Los implantes se deben extraer muy suavemente. Esto requerirá más tiempo que la inserción. Los implantes se pueden mellar, cortar o romper durante la extracción. Si la extracción se dificulta, o si no se pueden extraer ambos implantes, se le debe solicitar a la paciente que regrese para una segunda visita después de que el área de la extracción haya cicatrizado. Se debe usar un método anticonceptivo no hormonal hasta que ambos implantes se hayan extraído completamente. Si la paciente desea continuar utilizando el método, se podrá insertar un nuevo juego de implantes Jadelle® a través de la misma incisión, ya sea en la misma dirección o en la dirección opuesta.

Tras la extracción, el embarazo puede ocurrir en cualquier momento.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Los ensayos clínicos han mostrado que la eficacia anticonceptiva de los implantes Jadelle® disminuye después del cuarto año de uso. En consecuencia, se debe considerar la extracción de los implantes Jadelle® y su cambio por implantes nuevos después de 4 años de uso, especialmente en las mujeres con un peso mayor a 60 kg. La concentración sérica de levonorgestrel es menor al final del uso de los implantes y está inversamente relacionada con el peso corporal.

Los efectos de Jadelle® en los factores de coagulación han variado. En pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, Jadelle® solamente se debe usar si otros métodos anticonceptivos son inadecuados y después de una evaluación cuidadosa de la relación entre los riesgos y los beneficios. Se han reportado eventos adversos tromboembólicos y cardiovasculares en usuarias de otros implantes con levonorgestrel. Se han reportado casos de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda en usuarias de otros implantes con levonorgestrel, al igual que en usuarias de cualquier método anticonceptivo hormonal, pero no se ha establecido una relación causal con el método anticonceptivo. En las pacientes que desarrollen enfermedad trombótica o embólica arterial o venosa o en las que se sospechen dichas enfermedades, se deben extraer los implantes Jadelle®. Ocurrieron tromboflebitis

y flebitis superficial de manera más frecuente en el brazo de la inserción. Algunos casos se han asociado con traumatismo en dicho brazo.

La expulsión de un implante puede ocurrir antes de que la incisión haya cicatrizado si los implantes se insertaron muy cerca de la superficie de la piel o demasiado cerca de la incisión, o cuando el lugar de la inserción está infectado. Un implante expulsado se debe reemplazar siempre por un implante nuevo y estéril.

Se han publicado informes de desplazamiento ligero de implantes similares con levonorgestrel, la mayoría de los cuales incluyeron cambios menores en la posición de los implantes. Se han recibido reportes infrecuentes de desplazamiento significativo (de algunos a varios centímetros). Algunos de esos casos se han asociado con dolor o molestias. En el caso de desplazamiento, posiblemente se tenga que modificar la técnica de extracción, lo que podrá implicar incisiones o visitas adicionales.

Se han observado alteraciones de los niveles séricos de lipoproteínas en ensayos clínicos con Jadelle®. Si bien se han detectado disminuciones estadísticamente significativas de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*, HDL), lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) y triglicéridos, todos los valores medios han permanecido dentro de los rangos normales. No se ha determinado la trascendencia clínica a largo plazo de estos cambios.

Se debe tener precaución especial al prescribir implantes Jadelle® en pacientes con factores de riesgo reconocidos de enfermedad arterial o cualquier predisposición a desarrollar dicha enfermedad.

Si se desarrolla hipertensión arterial sostenida durante el uso de Jadelle®, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe interrumpirse el uso de Jadelle®.

Si una paciente desarrolla o tiene antecedentes de migrañas de tipo focal o creciente, o dichas migrañas empeoran durante el uso de Jadelle®, se debe evaluar la situación de manera minuciosa.

Las mujeres que usan lentes de contacto y desarrollan cambios visuales o cambios en la tolerancia a las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo. Se podrá aconsejar a la paciente que deje de usar lentes de contacto durante un tiempo o completamente.

Se han reportado tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina alteradas en las pruebas de tolerancia oral a la glucosa en usuarias de Jadelle® en algunos estudios. Se desconoce la trascendencia clínica de estos hallazgos, pero las pacientes diabéticas que usan Jadelle® deben ser controladas minuciosamente. Es posible que ocurra un aumento de peso durante el uso de Jadelle®.

Si se desarrolla hepatitis o ictericia colestásicas en una paciente que utiliza Jadelle®, se deben extraer los implantes. Es habitual que ocurra un aumento transitorio leve o moderado de la bilirrubina total sérica al inicio del uso de los implantes. Se ha reportado un ligero aumento del riesgo de coledolitiasis durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar. El metabolismo del levonorgestrel puede ser más lento de lo normal en pacientes con deterioro de la función hepática.

También se debe considerar la extracción de Jadelle® en mujeres que presentan depresión significativa, debido a que el síntoma puede estar relacionado con las hormonas. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser controladas minuciosamente, y se debe considerar la extracción de Jadelle® si se desarrollan síntomas evidentes.

Los anticonceptivos esteroideos pueden causar algún grado de retención de líquidos, lo que puede provocar un aumento de peso. Jadelle® se debe prescribir con precaución en pacientes con afecciones que podrían agravarse por la retención de líquidos, y se debe controlar de cerca su afección durante el uso de Jadelle®.

Se ha reportado hipertensión intracraneal idiopática en raras ocasiones en usuarias de implantes con levonorgestrel. La evidencia se basa únicamente en informes aislados. Este diagnóstico se debe tener en consideración si ocurren cefaleas y/o trastornos visuales persistentes en una mujer que utiliza Jadelle®, en particular si la paciente es obesa o ha aumentado de peso recientemente. Si se diagnostica hipertensión intracraneal idiopática, se debe extraer Jadelle®.

Los implantes Jadelle® afectan el patrón de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres. Se han reportado sangrado irregular, prolongado e intermenstrual, así como manchado intermenstrual y amenorrea. En general, tales irregularidades disminuyen con el uso continuo. Es poco frecuente la pérdida significativa de sangre que derive en anemia, y las concentraciones promedio de hemoglobina normalmente aumentan ligeramente en las usuarias de Jadelle®.

Dado que algunas usuarias de Jadelle® experimentan periodos de amenorrea, no se debe confiar en la falta de periodos menstruales como único medio para diagnosticar un embarazo. Se debe realizar una prueba de embarazo cuando se sospeche de un posible embarazo. Seis o más semanas de amenorrea tras un periodo de menstruación regular posiblemente indiquen un embarazo. Los implantes se deben extraer si ocurre un embarazo.

Raramente, ocurren embarazos ectópicos con el uso de los implantes con levonorgestrel: con una tasa inferior a 1 por cada 1000 años-mujer. Si una mujer que usa Jadelle® presenta dolor en la parte inferior del abdomen o se determina que está embarazada, debe ser examinada para descartar un embarazo ectópico.

Los folículos continúan su desarrollo durante el uso de Jadelle®, pero su atresia puede retardarse y es posible que continúen creciendo más allá del tamaño normal. En la mayoría de las mujeres, tales folículos aumentados de tamaño desaparecerán espontáneamente. No obstante, en casos poco frecuentes, pueden presentar torsión o ruptura, lo que

provoca dolor abdominal. Aún en presencia de síntomas, está indicado un manejo conservador, pero se debe excluir un embarazo ectópico. La necesidad de una intervención quirúrgica es poco frecuente.

En algunos casos poco frecuentes, se han reportado enfermedades autoinmunitarias tales como esclerodermia, lupus eritematoso diseminado (LED) o artritis reumatoide en usuarias de implantes con levonorgestrel. No se ha establecido una relación causal con los implantes que contienen levonorgestrel. Tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, se han observado las siguientes afecciones, sin que se confirme una relación con el uso de progestágenos: ictericia colestásica y/o picazón, coleditiasis, síndrome urémico- hemolítico, herpes gestacional y pérdida de la audición asociada con otosclerosis.

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados (AOC), principalmente con el uso de preparaciones con estrógeno progestágeno. El exceso de riesgo disminuye gradualmente en un lapso de 10 años tras la interrupción del uso de AOC. Debido a que el cáncer de mama es poco frecuente en las mujeres menores de 40 años, el exceso en la cantidad de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo general de cáncer de mama. El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es, posiblemente, de magnitud similar al asociado con los AOC. No obstante, para las preparaciones con progestágenos solamente, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias y, por lo tanto, es menos concluyente que para los AOC. Estos estudios no aportan evidencia de la causa. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse a un diagnóstico anterior de cáncer de mama en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los tipos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que usaron AOC alguna vez tienden a ser clínicamente menos avanzados que los tipos de cáncer diagnosticados en las mujeres que nunca los usaron.

En casos poco frecuentes, se han informado tumores hepáticos benignos y, aún con menor frecuencia, tumores hepáticos malignos en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial ante la presencia de dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento hepático o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que usan Jadelle®.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.

- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/Consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento, se deben recabar antecedentes médicos y familiares completos. Se debe medir la presión arterial y se debe realizar una exploración física, orientada hacia las contraindicaciones y advertencias de uso. También se debe instruir a la paciente para que lea cuidadosamente el prospecto para la usuaria y cumpla con las indicaciones proporcionadas, y para que se comunique con su médico si se presenta algún problema en el área de la inserción. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las guías de práctica establecidas y se deben adaptar de forma individual a cada mujer.

El área de la inserción se debe examinar en cada visita de control. Si se presenta sangrado vaginal no diagnosticado, persistente o recurrente, se deben tomar medidas adecuadas para descartar la presencia de un tumor maligno.

Procedimientos quirúrgicos mayores y menores

Los implantes Jadelle® no contienen estrógeno y, por lo tanto, el uso de Jadelle®, al igual que el de otros anticonceptivos similares, normalmente, puede continuarse durante los procedimientos quirúrgicos. No obstante, si existe un mayor riesgo de trombosis, se deben considerar medidas profilácticas adecuadas. Debido al riesgo de tromboembolismo, se podrá considerar la extracción de los implantes, ya sea en relación con la cirugía o con la inmovilización prolongada por algún otro motivo.

Instrucciones para la paciente

El envase contiene un prospecto de información para la paciente, a fin de facilitar la explicación de las características de Jadelle® a las pacientes. Se le debe entregar una copia del prospecto a cada paciente. Se le deben explicar minuciosamente a la paciente las ventajas y desventajas de Jadelle®, de otros métodos anticonceptivos y de no usar ningún método anticonceptivo. Además, se debe proporcionar información acerca de la inserción y la extracción de los implantes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los implantes se deben extraer si ocurre un embarazo durante el tratamiento con Jadelle®. Los estudios epidemiológicos exhaustivos no han revelado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en niños nacidos de mujeres que utilizaron AO que contienen

levonorgestrel antes del embarazo ni un efecto teratogénico cuando se usaron AO inadvertidamente durante el embarazo. No se dispone de ningún estudio sobre el efecto de Jadelle® durante el embarazo o antes de él.

Lactancia

El levonorgestrel se excreta en la leche materna, sin embargo, los datos disponibles no muestran efectos adversos en el crecimiento y desarrollo del bebé. Los niveles de levonorgestrel obtenidos con Jadelle® no afectan la calidad ni la cantidad de leche materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

No se han observado efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han reportado los siguientes eventos adversos durante ensayos clínicos con Jadelle®:

Eventos adversos muy frecuentes (ocurren en más del 10% de las usuarias): cefalea, nerviosismo, mareos, náuseas, cambios en el sangrado menstrual (sangrado menstrual frecuente, irregular o prolongado; manchado; amenorrea), cervicitis, secreciones vaginales, prurito genital, dolor pélvico, dolor de mamas, aumento de peso.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
Psiquiátricos	Cambios en el estado de ánimo, depresión, cambios en la libido		

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
Sistema nervioso	Migraña		
Cardíacos	Palpitaciones, dolor de pecho		
Vasculares	Hipertensión, venas varicosas		
Respiratorios	Disnea		
Gastrointestinales	Molestias abdominales		
Hepatobiliares	Aumento de la bilirrubina sérica total		
Piel	Acné, dermatitis por contacto, alopecia, hipertrichosis, erupción, prurito, cambio de coloración de la piel		
Renales y urinarios	Síntomas de las vías urinarias		
Sistema reproductor y mamas	Vaginitis, quistes ováricos, nódulos mamarios benignos, secreciones mamarias		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Picazón en el lugar de la inserción, dolor generalizado, fatiga, dolor de espalda, pérdida de peso	Moretones en el lugar de la inserción, infección en el lugar del implante	Expulsión del implante, dolor, entumecimiento, hormigueo y formación de cicatrices en el brazo, dificultad para extraer el implante, daño del nervio cubital asociado con la extracción del implante, hiperpigmentación en el lugar del implante

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Es posible que se produzcan la expulsión o el desplazamiento de Jadelle®.

En usuarias de implantes similares con levonorgestrel en varios países, se han observado raramente formación limitada de ampollas, ulceración y descamación. Durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar, se han reportado casos muy raros de hepatitis colestásica, ictericia, bilirrubinemia y complicaciones tromboembólicas.

Nuevas interacciones:

Efectos de la administración de otros medicamentos durante el uso de Jadelle®

Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, que pueden producir un aumento de la depuración de hormonas sexuales y provocar cambios en el perfil de sangrado uterino y/o falla anticonceptiva. Las mujeres en tratamiento con alguno de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Jadelle® o elegir otro método anticonceptivo. El método de barrera debe usarse durante el periodo de administración del fármaco concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

Ejemplos de sustancias que aumentan la depuración del levonorgestrel (disminución de la eficacia de Jadelle® por inducción enzimática):

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, rifampicina, efavirenz, y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, bosentán, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de algunos días de tratamiento.

La inducción enzimática máxima se observa generalmente en el lapso de algunas semanas. Después de la interrupción del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede mantenerse durante alrededor de 4 semanas.

Ejemplos de sustancias con efectos variables en la depuración del levonorgestrel:

Al coadministrarse con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina. Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración del levonorgestrel (inhibidores enzimáticos)

Los inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de la administración de Jadelle® durante el uso de otros medicamentos

Jadelle® puede afectar el metabolismo de otros fármacos. Según el caso, las concentraciones plasmáticas y en tejidos pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Otras formas de interacción

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 06 (basado en CCDS 06 del 06 de marzo de 2020) y la información para prescribir versión 06 (basado en CCDS 06 del 06 de marzo de 2020), allegado mediante Radicado No. 20251063932.

3.1.9.2 TRILEPTAL® 6 % SUSPENSION

Expediente : 1980885
Radicado : 20251063956
Fecha : 14/03/2025
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Cada ml de suspensión oral contiene 60 mg de oxcarbazepina

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños a partir de 1 mes de edad. Como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario. Puede reemplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Nueva información de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear
- Información para prescribir NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251063956
- Declaración sucinta 2024-PSB/GLC-1441-s del 25 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251063956

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251063956 se solicita modificación de dosificación / posología e información de embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear para oxcarbazepina suspensión al 6 % (Trileptal®); así mismo, solicita aprobación información para prescribir versión NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024, allegada mediante Radicado No. 20251063956.

La Sala encuentra que se trata de modificaciones menores de redacción, actualización de datos sobre efectos durante el embarazo, por lo tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Posología

Trileptal se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros antiepilépticos. En monoterapia o tratamiento complementario, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz repartida en dos tomas. Según la respuesta clínica del paciente, cabe la posibilidad de aumentar la dosis.

Al instaurar un tratamiento con Trileptal en reemplazo de otros antiepilépticos se debe reducir paulatinamente la dosis de los antiepilépticos concomitantes. Como tratamiento complementario, dado que aumenta la carga antiepiléptica total del paciente, puede ser necesario reducir la dosis del antiepiléptico concomitante o aumentar la dosis de Trileptal de forma más lenta.

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos de Trileptal son bioequivalentes e intercambiables a dosis iguales.

La prescripción de la suspensión oral de Trileptal debe hacerse en mililitros (véase la Tabla 1 de conversión que expresa en mililitros la dosis en miligramos).

Tabla 1 Dosis en miligramos expresada en mililitros

Dosis en miligramos (mg)	Dosis en mililitros (ml)
10 mg	0,2 ml
20 mg	0,3 ml
30 mg	0,5 ml
40 mg	0,7 ml
50 mg	0,8 ml
60 mg	1,0 ml
70 mg	1,2 ml
80 mg	1,3 ml
90 mg	1,5 ml
100 mg	1,7 ml
200 mg	3,3 ml
300 mg	5,0 ml
400 mg	6,7 ml
500 mg	8,3 ml
600 mg	10,0 ml
700 mg	11,7 ml
800 mg	13,3 ml
900 mg	15,0 ml
1000 mg	16,7 ml

Análisis farmacológico de sangre

La oxcarbazepina ejerce su efecto terapéutico principalmente a través de su metabolito activo MHD (el derivado 10-monohidroxilo de la oxcarbazepina).

No se justifica la supervisión sistemática de la concentración plasmática de oxcarbazepina o de MHD. No obstante, se puede considerar la conveniencia de supervisar la concentración plasmática de MHD durante la terapia con Trileptal a fin de descartar la falta de cumplimiento terapéutico o en situaciones en las que quepa esperar una alteración de la depuración de MHD, a saber:

- Variaciones de la función renal (véase el epígrafe Disfunción renal).
- Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).
- Uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas.

En cualquiera de tales situaciones se puede ajustar la dosis de Trileptal (según la concentración plasmática valorada 2-4 horas después de la administración) para mantener la concentración plasmática máxima de MHD < 35 mg/l.

Población destinataria general

Adultos

Monoterapia y tratamiento complementario

Dosis inicial recomendada

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 600 mg al día (8-10 mg/kg/día), repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 y 2400 mg/día. Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/día como máximo, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Dosis máxima recomendada

En un entorno hospitalario controlado se han administrado dosis de hasta 2400 mg/día durante un período de 48 horas.

No se han estudiado metódicamente dosis superiores a 2400 mg/día en los ensayos clínicos.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o tratamiento complementario, Trileptal debe administrarse al inicio en dosis de 8-10 mg/kg/día, repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal en tratamiento complementario es de 30-46 mg/kg/día y debe alcanzarse en un período de dos semanas.

En un estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 46 mg/kg/día, la dosis diaria mediana fue de 31 mg/kg/día (intervalo de 6 a 51 mg/kg/día). En otro estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 1 mes y < 4 años de edad) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 60 mg/kg/día, se logró una dosis final de al menos 55 mg/kg/día en el 56% de los pacientes.

Dosis máxima recomendada

Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/día como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/día, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Efecto de la depuración del MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica

En monoterapia o tratamiento complementario, se observó que la depuración aparente (l/h/kg) del MHD (el metabolito activo de la oxcarbazepina) normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y < 4 años de edad pueden necesitar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de 4 a 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos.

Efecto de la comedicación antiepiléptica con actividad inductora enzimática sobre la posología pediátrica

En niños de entre 1 mes y < 4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores enzimáticos sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. En los niños de 1 mes a < 4 años, cuando Trileptal se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores enzimáticos podrían ser necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) alrededor de un 60% mayores que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos sin actividad inductora enzimática. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos puede requerirse una dosis (por peso corporal) apenas algo mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos con Trileptal en niños menores de 1 mes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión. No obstante, se recomienda adaptar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina < 30 ml/min; consúltense más adelante las recomendaciones posológicas en caso de disfunción renal).

Se deben supervisar de cerca los valores de sodio en los pacientes que presenten riesgo de hiponatremia.

Disfunción hepática

No es necesario adaptar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa, de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes.

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Trileptal debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/día) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada.

Modo de administración

Trileptal puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos las malformaciones. Las malformaciones congénitas observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina son la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la fisura palatina con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera (tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

Según datos de un registro norteamericano de embarazos, la tasa de malformaciones congénitas importantes –definidas como «toda anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética que se diagnostique en las 12 semanas posteriores al nacimiento»–, era del 2,2% (IC del 95%: 0,6; 5,5) y evaluadas tras el primer año de nacimiento fue del 2,9% (IC del 95%: 1,7; 5,0) en las madres expuestas a una monoterapia con oxcarbazepina durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 2 (IC del 95%: 0,5; 7,4). Los datos relativos a embarazadas epilépticas tratadas con oxcarbazepina y fetos expuestos a la oxcarbazepina durante el embarazo siguen sin ser concluyentes. No obstante, no se puede descartar por completo el riesgo potencial de teratogenia y trastornos del neurodesarrollo.

Los datos de un estudio epidemiológico sugieren un mayor riesgo de que los bebés nazcan pequeños para su edad gestacional (lo que posiblemente guarde relación con la restricción del crecimiento fetal) en el caso de las mujeres embarazadas que reciben antiepilépticos (como la oxcarbazepina) durante el embarazo en comparación con las embarazadas epilépticas no expuestas.

Consideraciones clínicas

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.

- Deben administrarse las dosis mínimas eficaces.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, Trileptal debe administrarse en monoterapia siempre que sea posible. La posibilidad de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres tratadas con terapia combinada es mayor que en las que reciben monoterapia.
- Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención

Los antiepilépticos pueden acrecentar la deficiencia de ácido fólico, que es una posible causa de anomalía fetal. Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (el derivado 10-monohidroxilado que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo, y se debe considerar la conveniencia de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la gestación. También debe considerarse la conveniencia de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K1 durante las últimas semanas de la gestación, así como al neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración plasmática neonatal y la concentración plasmática materna de MHD fueron similares en un caso.

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

Lactancia

Resumen de los riesgos

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna humana. Datos escasos indican que la concentración plasmática de MHD de los lactantes amamantados es de hasta el 5% de la de la madre. Aunque la exposición parece ser baja, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe considerar la decisión de continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con oxcarbazepina en función de los beneficios de la lactancia materna y el posible riesgo de efectos secundarios en el lactante. En caso de lactancia materna, se debe vigilar al lactante para detectar efectos adversos como somnolencia y aumento de peso insuficiente.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos que contienen EE y LNG.

Infecundidad

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/día, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024 y la declaración sucinta 2024-PSB/GLC-1441-s del 25 de noviembre de 2024, allegado mediante Radicado No. 20251063956.

3.1.9.3 TRILEPTAL 300 MG TABLETA RECUBIERTA TRILEPTAL® 600 MG TABLETA

Expediente : 19908543
 19908545
Radicado : 20251063942
 20251064690
Fecha : 14/03/2025
 17/03/2025
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición:

Cada tableta contiene 300 mg de oxcarbazepina

Cada tableta contiene 600 mg de oxcarbazepina

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:

Está indicado para el tratamiento de convulsiones parciales (lo que incluye los tipos de convulsiones simples, complejas y parciales que se convierten en convulsiones secundariamente generalizadas) y de convulsiones tónico clónicas generalizadas en adultos y niños partir de 1 mes de edad.

Indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Oxcarbazepina puede remplazar a otros antiepilépticos cuando el tratamiento que se esté administrando no se logre un control suficiente de las convulsiones.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Nueva información de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear
- Información para prescribir NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251063942, 20251064690
- Declaración sucinta 2024-PSB/GLC-1441-s del 25 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251063942, 20251064690

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20251063942 / 20251064690 se solicita modificación de dosificación / posología e información de embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear para oxcarbazepina tableta recubierta por 300 y 600 mg (Trileptal®); así mismo, solicita aprobación información para prescribir versión NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024, allegada mediante Radicado No. 20251063942 / 20251064690.

La Sala encuentra que se trata de modificaciones menores de redacción, actualización de datos sobre efectos durante el embarazo, por lo tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Posología

Trileptal se puede utilizar en monoterapia o combinado con otros antiepilépticos. En monoterapia o tratamiento complementario, el tratamiento con Trileptal se inicia con una

dosis clínicamente eficaz repartida en dos tomas. Según la respuesta clínica del paciente, cabe la posibilidad de aumentar la dosis.

Al instaurar un tratamiento con Trileptal en reemplazo de otros antiepilépticos se debe reducir paulatinamente la dosis de los antiepilépticos concomitantes. Como tratamiento complementario, dado que aumenta la carga antiepiléptica total del paciente, puede ser necesario reducir la dosis del antiepiléptico concomitante o aumentar la dosis de Trileptal de forma más lenta.

Análisis farmacológico de sangre

La oxcarbazepina ejerce su efecto terapéutico principalmente a través de su metabolito activo MHD (el derivado 10-monohidroxilo de la oxcarbazepina).

No se justifica la supervisión sistemática de la concentración plasmática de oxcarbazepina o de MHD. No obstante, se puede considerar la conveniencia de supervisar la concentración plasmática de MHD durante la terapia con Trileptal a fin de descartar la falta de cumplimiento terapéutico o en situaciones en las que quepa esperar una alteración de la depuración de MHD, a saber:

- **Variaciones de la función renal (véase el epígrafe Disfunción renal).**
- **Embarazo (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).**
- **Uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas.**

En cualquiera de tales situaciones se puede ajustar la dosis de Trileptal (según la concentración plasmática valorada 2-4 horas después de la administración) para mantener la concentración plasmática máxima de MHD < 35 mg/l.

Población destinataria general

Adultos

Monoterapia y tratamiento complementario

Dosis inicial recomendada

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 600 mg al día (8-10 mg/kg/día), repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 y 2400 mg/día. Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/día como máximo, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Dosis máxima recomendada

En un entorno hospitalario controlado se han administrado dosis de hasta 2400 mg/día durante un período de 48 horas.

No se han estudiado metódicamente dosis superiores a 2400 mg/día en los ensayos clínicos.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o tratamiento complementario, Trileptal debe administrarse al inicio en dosis de 8-10 mg/kg/día, repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal en tratamiento complementario es de 30-46 mg/kg/día y debe alcanzarse en un período de dos semanas.

En un estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 46 mg/kg/día, la dosis diaria mediana fue de 31 mg/kg/día (intervalo de 6 a 51 mg/kg/día). En otro estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 1 mes y < 4 años de edad) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 60 mg/kg/día, se logró una dosis final de al menos 55 mg/kg/día en el 56% de los pacientes.

Dosis máxima recomendada

Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/día como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/día, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Efecto de la depuración del MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica

En monoterapia o tratamiento complementario, se observó que la depuración aparente (l/h/kg) del MHD (el metabolito activo de la oxcarbazepina) normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y < 4 años de edad pueden necesitar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de 4 a 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos.

Efecto de la comedicación antiepiléptica con actividad inductora enzimática sobre la posología pediátrica

En niños de entre 1 mes y < 4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores enzimáticos sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. En los niños de 1 mes a < 4 años, cuando Trileptal se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores enzimáticos podrían ser necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) alrededor de un 60% mayores

que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos sin actividad inductora enzimática. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos puede requerirse una dosis (por peso corporal) apenas algo mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos con Trileptal en niños menores de 1 mes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión. No obstante, se recomienda adaptar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina < 30 ml/min; consúltense más adelante las recomendaciones posológicas en caso de disfunción renal).

Se deben supervisar de cerca los valores de sodio en los pacientes que presenten riesgo de hiponatremia.

Disfunción hepática

No es necesario adaptar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa, de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes.

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Trileptal debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/día) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada.

Modo de administración

Los comprimidos son ranurados y pueden partirse por la mitad a fin de que el paciente los pueda ingerir con mayor facilidad. Se dispone de Trileptal en suspensión oral para los niños pequeños y demás pacientes que no puedan deglutir los comprimidos o cuando la dosis requerida no se pueda administrar en comprimidos.

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos de Trileptal son bioequivalentes e intercambiables a dosis iguales.

Trileptal puede administrarse con o sin alimentos.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

Embarazo

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos las malformaciones. Las malformaciones congénitas observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina son la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la fisura palatina con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera (tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

Según datos de un registro norteamericano de embarazos, la tasa de malformaciones congénitas importantes –definidas como «toda anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética que se diagnostique en las 12 semanas posteriores al nacimiento»–, era del 2,2% (IC del 95%: 0,6; 5,5) y evaluadas tras el primer año de nacimiento fue del 2,9% (IC del 95%: 1,7; 5,0) en las madres expuestas a una monoterapia con oxcarbazepina durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 2 (IC del 95%: 0,5; 7,4). Los datos relativos a embarazadas epilépticas tratadas con oxcarbazepina y fetos expuestos a la oxcarbazepina durante el embarazo siguen sin ser concluyentes. No obstante, no se puede descartar por completo el riesgo potencial de teratogenia y trastornos del neurodesarrollo.

Los datos de un estudio epidemiológico sugieren un mayor riesgo de que los bebés nazcan pequeños para su edad gestacional (lo que posiblemente guarde relación con la restricción del crecimiento fetal) en el caso de las mujeres embarazadas que reciben antiepilépticos (como la oxcarbazepina) durante el embarazo en comparación con las embarazadas epilépticas no expuestas.

Consideraciones clínicas

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.
- Deben administrarse las dosis mínimas eficaces.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, Trileptal debe administrarse en monoterapia siempre que sea posible. La posibilidad de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres tratadas con terapia combinada es mayor que en las que reciben monoterapia.
- Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención

Los antiepilépticos pueden acrecentar la deficiencia de ácido fólico, que es una posible causa de anomalía fetal. Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (el derivado 10-monohidroxilado que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo, y se debe considerar la conveniencia de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la gestación. También debe considerarse la conveniencia de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K1 durante las últimas semanas de la gestación, así como al neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración plasmática neonatal y la concentración plasmática materna de MHD fueron similares en un caso.

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

Lactancia

Resumen de los riesgos

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna humana. Datos escasos indican que la concentración plasmática de MHD de los lactantes amamantados es de hasta el 5% de la de la madre. Aunque la exposición parece ser baja, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe considerar la decisión de continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con oxcarbazepina en función de los beneficios de la lactancia materna y el posible riesgo de efectos secundarios en el lactante. En caso de lactancia materna, se debe vigilar al lactante para detectar efectos adversos como somnolencia y aumento de peso insuficiente.

Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos que contienen EE y LNG.

Infecundidad

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/día, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir NPI 2024-PSB/GLC-1441-s del 27 de noviembre de 2024 y la Declaración sucinta 2024-PSB/GLC-1441-s del 25 de noviembre de 2024, allegados mediante Radicado No. 20251063942, 20251064690.

3.1.9.4 BRIDION® 200 MG/2 ML SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20006959
Radicado : 20251064762
Fecha : 17/03/2025
Interesado : MERCK SHARP & DOHME B.V.

Composición: Cada 2 mL de solución inyectable contiene sugammadex 200 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir e Inserto versión 092022 Rev. Diciembre 2024, allegado mediante radicado No. 20251064762

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251064762 el interesado solicita, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir / inserto versión 092022 Rev. Diciembre 2024, allegados mediante Radicado No. 20251064762, para el medicamento Bridion® 200 mg/2 ml solución para inyección, principio activo sugammadex, en las indicaciones: *“Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio”*.

La Sala encuentra que se trata de cambios editoriales en la terminología médica, así como de redacción, que no modifican la esencia del contenido, por tanto, recomienda aprobar como lo solicita el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Sugammadex sólo debe ser administrado por, o bajo su supervisión de un anestesiólogo. Se recomienda el uso de una técnica de monitoreo neuromuscular apropiada para monitorear la recuperación del bloqueo neuromuscular.

La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel del bloqueo neuromuscular que se va a revertir.

La dosis recomendada no depende del régimen anestésico.

Sugammadex puede ser utilizado para revertir diferentes niveles de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio:

Adultos:

Reversión de rutina:

Se recomienda una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado por lo menos 1-2 cuentas postetánicas (PTC, por sus siglas en inglés) después del bloqueo inducido con rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 3 minutos.

Se recomienda una dosis de 2 mg/kg de sugammadex en el caso de recuperación espontánea hasta por lo menos la reaparición de T_2 después del bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. La mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 es de alrededor de 2 minutos.

El uso de las dosis recomendadas para la reversión de rutina dará como resultado una mediana ligeramente más rápida del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en comparación con vecuronio.

Reversión inmediata del bloqueo inducido por rocuronio:

En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos para recomendar el uso de sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso de una necesidad clínica de reversión inmediata después de la administración de rocuronio, se recomienda una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Cuando se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede preverse una mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 de aproximadamente 1,5 minutos.

No existen datos para recomendar el uso de sugammadex para la reversión inmediata después del bloqueo inducido por vecuronio.

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de reaparición del bloqueo neuromuscular en el postoperatorio después de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/g de sugammadex, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Luego de una segunda dosis de sugammadex, se debe controlar cuidadosamente al paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de sugammadex:

Para información con respecto a tiempos de espera para la repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión con sugammadex, ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Insuficiencia renal:

Para insuficiencia renal leve y moderada (depuración de creatinina ≥ 30 y < 80 mL/min): las recomendaciones de dosis son idénticas que, para los adultos, que no presentan falla renal.

No se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa (incluidos los pacientes que requieren diálisis ($\text{CrCl} < 30$ mL/min)).

Estudios en pacientes con falla renal severa no proveen suficiente información de seguridad que soporten el uso de sugammadex en estos pacientes.

Pacientes ancianos:

Después de la administración de sugammadex en la reaparición de T_2 luego de un bloqueo inducido con rocuronio, la mediana del tiempo hasta la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue de 2,2 minutos, en ancianos (65-74 años) fue de 2,6 minutos y en adultos muy ancianos (75 años o más) fue de 3,6 minutos. Aun cuando los tiempos de recuperación en ancianos tienden a ser más lentos, se deberán seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Pacientes obesos:

En pacientes obesos, incluyendo pacientes con obesidad morbida, la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real. Se debe seguir las mismas recomendaciones que para adultos.

Insuficiencia hepática:

Para la insuficiencia hepática leve a moderada: no se requieren ajustes de la dosis, porque sugammadex se excreta principalmente por vía renal.

No han sido realizados estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Se debe tener precaución cuando se considere el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia hepática severa o cuando la insuficiencia hepática está acompañada de coagulopatía.

Población pediátrica:

Los datos para la población pediátrica son limitados (sólo se ha realizado un estudio para evaluar la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en la reaparición de T_2).

Niños y adolescentes:

Para la reversión de rutina del bloqueo inducido con rocuronio en la reaparición de T_2 en niños y adolescentes (2 – 17 años) se recomiendan 2 mg/kg de sugammadex. No se han investigado otras situaciones de reversión de rutina y por lo tanto no se las recomienda hasta que haya más datos disponibles.

No se ha investigado la reversión inmediata en niños y adolescentes, y por lo tanto no se la recomienda hasta que haya más datos disponibles.

Bridion® 100 mg/mL puede ser diluido a 10 mg/mL para aumentar la exactitud de la dosificación en la población pediátrica.

Neonatos a término y lactantes:

Sólo existe experiencia limitada con el uso de sugammadex en lactantes (30 días a 2 años), y no se han realizado estudios en neonatos a término (menos de 30 días). Por lo tanto, no se recomienda el uso de sugammadex en neonatos a término y lactantes hasta que haya más datos disponibles.

Método de Administración

Sugammadex debe ser administrado por vía intravenosa en inyección en bolo única. La inyección en bolo debe ser administrada rápidamente, dentro de los 10 segundos, en una

vía intravenosa existente. Sugammadex solo ha sido administrado en inyección en bolo única en los estudios clínicos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Monitoreo de la función respiratoria durante la recuperación:

El soporte ventilatorio es obligatorio en los pacientes hasta que se restaure una respiración espontánea adecuada luego de la reversión del bloqueo neuromuscular. Incluso si la recuperación del bloqueo neuromuscular es completa, otros medicamentos utilizados en el período peri y postoperatorio podrían deprimir la función respiratoria, y por lo tanto aún podría requerirse soporte ventilatorio.

En el caso de reaparición del bloqueo neuromuscular después de la extubación, se debe proporcionar una ventilación adecuada.

Efecto sobre la hemostasis:

En un estudio en voluntarios, dosis de 4 mg/kg y 16 mg/kg de sugammadex resultaron en una prolongación máxima promedio en el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por sus siglas en inglés) en un 17 y 22% respectivamente, y de 11 y 22% respectivamente, en el tiempo de protrombina (PT, por sus siglas en inglés) (INR, por sus siglas en inglés). Este límite significa que las prolongaciones aPTT y PT (INR) fueron de corta duración (< 30 minutos). De acuerdo con la base de datos clínica (N=3519) no hubo efecto clínico relevante de sugammadex solo o en combinación con anticoagulantes sobre la incidencia de complicaciones de sangrado peri o post operatorias.

En un estudio específico en 1184 pacientes quirúrgicos quienes fueron tratados concomitantemente con un anticoagulante, se observaron aumentos pequeños y transitorios en aPTT y PT (INR) asociados con sugammadex 4 mg/kg, lo que no se traduce en un aumento en el riesgo de sangrado con sugammadex en comparación con el tratamiento habitual.

En experimentos *in vitro* la prolongación adicional de aPTT y PT fue notada para sugammadex en combinación con antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparinoides de bajo peso molecular, rivaroxaban y dabigatrán. Considerando la naturaleza transitoria de la prolongación limitada de aPTT y PT causada por sugammadex solo o en combinación con estos anticoagulantes, es poco probable que sugammadex tenga un riesgo aumentado de sangrado.

Dado que el riesgo de sangrado no ha sido estudiado sistemáticamente a dosis más altas que sugammadex 4 mg/kg, los parámetros de coagulación deberían ser monitoreados cuidadosamente de acuerdo con la práctica clínica de rutina en pacientes con coagulopatías conocidas y en pacientes que están utilizando anticoagulantes que reciben una dosis de 16 mg/kg de sugammadex.

Reparación del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la profundidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), se observó una incidencia del 0.20% para la recurrencia del bloqueo neuromuscular basado en el monitoreo neuromuscular o evidencia clínica. El uso de dosis más bajas de las recomendadas puede llevar a un incremento en el riesgo de recurrencia del bloqueo neuromuscular después de la reversión inicial y no es recomendado.

Tiempos de espera para la readministración de agentes bloqueadores neuromusculares después de la reversión con sugammadex:

Tabla 1: Readministración de rocuronio o vecuronio después de la reversión de rutina (hasta 4 mg/kg de sugammadex):

Tiempo de espera mínimo	Agente de Bloqueo Neuromuscular (NMBA, por sus siglas en inglés) y dosis a ser administrada
5 minutos	1,2 mg/kg rocuronio
4 horas	0,6 mg/kg rocuronio o 0,1 mg/kg vecuronio

Cuando se administra rocuronio 1,2 mg/kg dentro de los 30 minutos después de la reversión con sugammadex, el inicio del bloqueo neuromuscular puede ser retrasado por aproximadamente 4 minutos y la duración del bloqueo neuromuscular puede ser acortada por aproximadamente 15 minutos.

Con base en el modelo de PK (farmacocinética), el tiempo de espera recomendado en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada para la reutilización de 0,6 mg/kg de rocuronio o 0,1 mg/kg de vecuronio después de la reversión de rutina con sugammadex, este debe ser de 24 horas. Si se requiere un tiempo de espera más corto, la dosis de rocuronio para un nuevo bloqueo neuromuscular debe ser 1,2 mg/kg.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después de la reversión inmediata (16 mg/kg de sugammadex):

En casos muy excepcionales donde esto sea requerido, se sugiere un tiempo de espera de 24 horas.

Si se requiere bloqueo neuromuscular antes del tiempo de espera recomendado, se debe utilizar un agente bloqueador neuromuscular no esteroide. El inicio de un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante, podría ser más lento del esperado, debido a que una fracción substancial de receptores nicotínicos postsinápticos pueden ser aún ocupados por el agente de bloqueo neuromuscular.

Insuficiencia renal:

Sugammadex no es recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa, incluyendo aquellos que requieren diálisis.

Interacciones causadas por el efecto duradero de rocuronio o de vecuronio:

Cuando en el período postoperatorio se utilicen medicamentos que potencian el bloqueo neuromuscular, se debe prestar especial atención a la posibilidad de reaparición del bloqueo neuromuscular. Por favor, remitirse a la información para prescribir de rocuronio o de vecuronio para una lista de medicamentos específicos que potencian el bloqueo neuromuscular. Si se observa reaparición del bloqueo neuromuscular, el paciente puede requerir ventilación mecánica y la readministración de sugammadex

Interacciones potenciales:

▪ **Interacciones de captura:**

Debido a la administración de sugammadex, ciertos medicamentos podrían ser menos efectivos por una disminución de las concentraciones plasmáticas (libres).

Si se observa dicha situación, se recomienda al médico considerar la readministración del medicamento, la administración de un medicamento terapéuticamente equivalente (con preferencia de otra clase química) y/o intervenciones no farmacológicas según corresponda.

▪ **Interacciones de desplazamiento:**

Teóricamente, la administración de ciertos medicamentos después de sugammadex podría desplazar el rocuronio o el vecuronio del sugammadex. Actualmente sólo se esperan interacciones por desplazamiento con pocas sustancias (toremifeno y ácido fusídico). Como resultado se podría observar reaparición del bloqueo neuromuscular. En esta situación se debe ventilar al paciente. En el caso de una infusión, se deberá interrumpir la administración del medicamento que causó el desplazamiento. En situaciones en las que puedan preverse interacciones por desplazamiento potenciales, se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de reaparición de bloqueo neuromuscular (aproximadamente hasta 15 minutos) después de la administración parenteral de otro medicamento dentro de un período de 7,5 horas de la administración de sugammadex.

Anestesia ligera:

Cuando el bloqueo neuromuscular se revirtió intencionalmente en la mitad de la anestesia en los estudios clínicos, ocasionalmente se observaron signos de anestesia ligera (movimiento, tos, gesticulación y succión del tubo traqueal).

Si se revierte el bloqueo neuromuscular, mientras continúa la anestesia, se deberán administrar dosis adicionales de un anestésico y/o de un opioide según esté clínicamente indicado.

Bradicardia severa:

En raras ocasiones, se ha observado bradicardia severa minutos después de la administración de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular. Han sido reportados casos aislados de bradicardia con paro cardíaco. Los pacientes deben ser estrechamente monitoreados para detectar cambios hemodinámicos durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. El tratamiento con agentes anticolinérgicos, tales como atropina, debe ser administrado si se observa bradicardia clínicamente significativa.

Insuficiencia hepática:

Sugammadex no es metabolizado ni excretado por vía hepática; por lo tanto, no se han realizado estudios especiales en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser tratados con gran cuidado. En caso de insuficiencia hepática acompañado de coagulopatías ver la información sobre el efecto en la hemostasis.

Uso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):

No se investigó el uso de sugammadex en pacientes que recibieron rocuronio o vecuronio en la UCI.

Uso para la reversión de agentes bloqueadores neuromusculares que no sean rocuronio o vecuronio:

No se debe utilizar sugammadex para revertir el bloqueo inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no esteroides como por ejemplo succinilcolina o compuestos benzilisoquinolínicos.

No se debe utilizar sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares esteroides que no sean rocuronio o vecuronio, debido a que no existen datos de eficacia y seguridad para estas situaciones. Se dispone de datos limitados para la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero se recomienda no utilizar sugammadex en esta situación.

Recuperación tardía:

Las condiciones asociadas con tiempo de circulación prolongado, como por ejemplo enfermedad cardiovascular, edad avanzada, o estado edematoso (por ej., daño hepático severo), pueden estar asociadas con tiempos de recuperación más prolongados.

Hipersensibilidad al fármaco:

Los médicos deben estar preparados para la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad al fármaco (incluyendo reacciones anafilácticas) y tomar las precauciones necesarias.

Pacientes que siguen una dieta controlada en sodio:

Cada mL de solución contiene 9,7 mg de sodio. Una dosis de 23 mg de sodio se considera esencialmente “exenta de sodio”. Si se necesita administrar más de 2,4 mL de solución,

esto debe tenerse en cuenta en el caso de pacientes que sigan una dieta controlada en sodio.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos clínicos de embarazos expuestos a sugammadex.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal, al parto o al desarrollo posnatal.

Se debe tener precaución al administrar sugammadex a mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si sugammadex se excreta en la leche materna humana. En estudios en animales se demostró que el sugammadex se excreta en la leche materna. La absorción oral de las ciclodextrinas en general es baja y no se anticipan efectos en el lactante después de una dosis única en la mujer en lactancia.

Efectos en la habilidad para manejar y utilizar máquinas

Bridion® no tiene influencia conocida en la habilidad para manejar y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de sugammadex ha sido evaluada en 3519 sujetos únicos a través de una base de datos de seguridad fase I-III agrupada.

En estudios controlados con placebo en donde sujetos recibieron anestesia y/o agentes de bloqueo neuromuscular (1078 sujetos expuestos a sugammadex versus 544 a placebo), los siguientes eventos adversos ocurrieron en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con sugammadex y al menos el doble de frecuencia en comparación con el placebo:

Tabla 2: Porcentaje de exposiciones a sujetos que reciben anestesia y / o Agentes bloqueadores neuromusculares en estudios controlados con placebo, agrupados de Fase I-III con incidencia de reacciones adversas $\geq 2\%$ y al menos el doble de frecuencia en comparación con placebo

Grupo de y Órganos y Sistemas	Reacción Adversa (término preferido)	Sugammadex (N=1078)	Placebo (N=544)
		%	%
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Complicación de la vía aérea de anestesia	4	0
	Complicación anestésica	3	<1
	Hipotensión durante el procedimiento	3	2
	Complicación durante el procedimiento	2	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos	5	2

En estudios clínicos el término reportado por el investigador para complicaciones resultantes de anestesia y cirugía fueron agrupados en las categorías de eventos adversos indicadas abajo e incluidas en los siguientes:

Complicaciones de la vía área por anestesia:

Las complicaciones de la vía área por anestesia incluyen resistencia al tubo endotraqueal, tos, movimientos leves, reacción de agitación durante la cirugía, tos durante el procedimiento de anestesia o durante la cirugía, o contra-respiración (respiración espontánea del paciente, relacionada con el procedimiento anestésico).

Complicación anestésica:

Las complicaciones anestésicas, que indican restauración de la función neuromuscular, incluyen movimiento de una extremidad o del cuerpo o tos durante el procedimiento anestésico o durante la cirugía, gesticulación o succión del tubo endotraqueal.

Complicaciones del procedimiento:

Las complicaciones del procedimiento incluyen tos, taquicardia, bradicardia, movimiento y aumento de la frecuencia cardíaca.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reaparición del bloqueo neuromuscular:

En estudios clínicos con sujetos tratados con rocuronio o vecuronio, donde sugammadex fue administrado utilizando una dosis etiquetada para la intensidad del bloqueo neuromuscular (N=2022), una incidencia del 0,20% fue observada para la recurrencia del

bloqueo neuromuscular como sobre la base de monitoreo neuromuscular o evidencia clínica

Reacciones de hipersensibilidad al medicamento:

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis en algunos pacientes y voluntarios (para información de voluntarios, ver información en voluntarios sanos más adelante). En estudios clínicos de pacientes quirúrgicos estas reacciones fueron reportadas de forma poco común y para los reportes poscomercialización, esa frecuencia es desconocida.

Estas reacciones variaron desde reacciones cutáneas aisladas hasta reacciones sistémicas serias (por ejemplo, anafilaxis, shock anafiláctico) y han ocurrido en pacientes sin exposición previa a sugammadex.

Los síntomas asociados a estas reacciones pueden incluir: rubefacción, urticaria, erupción eritematosa (rash), hipotensión (severa), taquicardia, hinchazón de la lengua, e hinchazón de la faringe, broncoespasmos y eventos pulmonares obstructivos. Las reacciones de hipersensibilidad severa pueden ser fatales.

Información en voluntarios sanos:

Un estudio aleatorizado, doble ciego examinó la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al medicamento en voluntarios sanos administrando hasta 3 dosis repetidas de placebo (N=76), sugammadex 4 mg/kg (N=151) o sugammadex 16 mg/kg (N=148). Reportes de sospecha de hipersensibilidad fueron adjudicados por un comité ciego. La incidencia de hipersensibilidad adjudicada fue 1,3%, 6,6% y 9,5% en los grupos de placebo, sugammadex 4 mg/kg y sugammadex 16 mg/kg, respectivamente. No hubo reportes de anafilaxis tras administración de placebo o sugammadex 4 mg/kg. Hubo un caso único de anafilaxis adjudicada tras la primera dosis de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 0,7%). No hubo evidencia de aumento de la frecuencia o gravedad de la hipersensibilidad con dosis repetidas de sugammadex.

En un estudio previo de diseño similar, hubo tres casos adjudicados de anafilaxis, todos tras administración de sugammadex 16 mg/kg (incidencia 2,0%).

La reacción adversa más común en voluntarios sanos agrupados fue disgeusia (10%).

Bradicardia severa:

En poscomercialización, se han observado casos aislados de bradicardia severa y bradicardia con paro cardíaco, pocos minutos después de la administración de sugammadex

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con afecciones pulmonares:

En datos poscomercialización y en un estudio clínico dedicado en pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares se informó broncoespasmo como evento adverso posiblemente relacionado. Al igual que con todos los pacientes con antecedentes de complicaciones pulmonares, el médico debe ser consciente de la posible aparición de broncoespasmo.

Población pediátrica:

Una base de datos limitada sugiere que el perfil de seguridad de sugammadex (hasta 4 mg/kg) en niños era similar al observado en adultos.

Pacientes con obesidad mórbida

En un ensayo clínico dedicado en pacientes con obesidad mórbida, el perfil de reacción adversa fue generalmente similar al perfil en pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3.

Pacientes con enfermedad sistémica grave

En un estudio en pacientes que fueron evaluados como *American Society of Anesthesiologists* (ASA, por sus siglas en inglés) Clase 3 o 4 (pacientes con enfermedad sistémica grave o pacientes con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida), el perfil de reacción adversa en estos pacientes ASA Clase 3 y 4 fue generalmente similar a los pacientes adultos en los estudios agrupados de Fase 1 a 3 (ver Tabla 2).

Nuevas interacciones:

La información incluida en este punto se basa en la afinidad de unión entre sugammadex y otros medicamentos, pruebas no clínicas, estudios clínicos y simulaciones que utilizaron un modelo que tenía en cuenta el efecto farmacodinámico de los agentes bloqueadores neuromusculares y la interacción farmacocinética entre los agentes bloqueadores neuromusculares y sugammadex. De acuerdo con estos datos, no se prevén interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros medicamentos, con la excepción de los siguientes:

Para el toremifeno y el ácido fusídico no pudieron excluirse interacciones por desplazamiento (no se esperan interacciones de captura clínicamente relevantes).

Para los anticonceptivos hormonales no pudieron excluirse interacciones de captura clínicamente relevantes (no se esperan interacciones por desplazamiento).

Interacciones que pueden afectar potencialmente la eficacia de sugammadex:

Toremifeno:

Para el toremifeno, que tiene una afinidad de unión por sugammadex relativamente alta y para el cual, concentraciones plasmáticas relativamente altas podrían estar presentes, podría ocurrir cierto desplazamiento del vecuronio o del rocuronio del complejo con

sugammadex. Por lo tanto, la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9 podría demorarse en pacientes que hayan recibido toremifeno el mismo día de la cirugía.

Administración intravenosa de ácido fusídico:

El uso del ácido fusídico en la fase pre-operatoria puede producir cierto retraso en la recuperación de la relación T_4/T_1 a 0,9. Sin embargo, no se espera una reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase de post-operatorio, ya que la velocidad de infusión del ácido fusídico es por un período de varias horas y los niveles sanguíneos son acumulativos durante 2-3 días.

Interacciones que potencialmente afectan la eficacia de otros medicamentos:

Anticonceptivos hormonales:

Se prevé que la interacción entre 4 mg/kg de sugammadex y un progestágeno podría disminuir la exposición al progestágeno (34% del ABC) similar a la disminución observada cuando se toma una dosis diaria de un anticonceptivo oral 12 horas más tarde, la cual podría reducir su efectividad. Para los estrógenos se prevé que el efecto sea menor. Por lo tanto, se considera que la administración de una dosis en bolo de sugammadex es equivalente a la omisión de una dosis diaria de anticonceptivos orales esteroideos (ya sean combinados o con progestágeno solo). Si se administra sugammadex el mismo día en que se toma un anticonceptivo oral, remitirse a la recomendación para dosis omitidas en el prospecto del anticonceptivo oral. En el caso de anticonceptivos hormonales no orales, la paciente debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante los 7 días siguientes y remitirse a la recomendación que figura en el prospecto del producto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

En general, sugammadex no interfiere con las pruebas de laboratorio, con la posible excepción del ensayo de progesterona sérica. Esta interferencia se observó en muestras de plasma con concentraciones de sugammadex de 100 mcg/mL.

Población pediátrica:

No se realizaron estudios de interacción formales. Para la población pediátrica también se debe tener en cuenta las interacciones mencionadas anteriormente para adultos y las advertencias en la sección Precauciones y advertencias.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para Prescribir versión 092022 Rev. Diciembre 2024, allegados mediante Radicado No. 20251064762.

3.1.9.5 **SYNTHROID® 25 MCG**
SYNTHROID® 50 MCG
SYNTHROID® 75 MCG TABLETAS
SYNTHROID® 88 MCG
SYNTHROID® 100 MCG TABLETAS
SYNTHROID® 112 MCG TABLETAS
SYNTHROID® 125 MCG TABLETAS
SYNTHROID® 137 MCG
SYNTHROID® 150 MCG TABLETAS
SYNTHROID 175 MCG
SYNTHROID ® 200 MCG

Expediente : 19930427 / 19930428 / 19930429 / 19930430 / 19930431 / 19930432 /
19930433 / 20027722 / 19930434 / 20031721 / 20031838

Radicado : 20251072634 / 20251072646 / 20251072650 / 20251072652 / 20251072656 /
20251072659 / 20251072668 / 20251072711 / 20251072705 / 20251072698 /
20251072715 / 20251072722

Fecha : 25/03/2025

Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene levotiroxina sódica 25 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 50 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 75 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 88 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 100 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 112 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 125 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 137 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 150 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 175 mcg
Cada tableta contiene levotiroxina sódica 200 mcg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En el reemplazo de niveles de hormona tiroidea y/o en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir (IPP) CCDS000206 Versión 15, allegado mediante radicado No. 20251072634, 20251072646, 20251072650, 20251072652, 20251072656, 20251072659, 20251072668, 20251072711, 20251072705, 20251072698, 20251072715, 20251072722

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251072634 / 20251072646 / 20251072650 / 20251072652 / 20251072656 / 20251072659 / 20251072668 / 20251072711 / 20251072705 / 20251072698 / 20251072715 / 20251072722 el interesado solicita, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir / inserto CCDS000206 Versión 15, para el medicamento Synthroid® tableta, principio activo levotiroxina sódica, en las indicaciones: *“En el reemplazo de niveles de hormona tiroidea y/o en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La meta de la terapia de reemplazo es lograr y mantener un estado eutiroideo clínico y bioquímico.

La meta de la terapia supresora es inhibir el crecimiento y/o función del tejido tiroideo anormal. La dosis de Synthroid® adecuada para alcanzar estas metas depende de una variedad de factores incluida la edad, el peso corporal, el estado cardiovascular del paciente, las condiciones médicas concomitantes, incluido el embarazo, los medicamentos concomitantes y la naturaleza específica de la condición que se está tratando. Por tanto, las siguientes recomendaciones sirven únicamente como recomendaciones de dosificación. La dosificación debe individualizarse y los ajustes deben realizarse con base en la evaluación periódica de la respuesta clínica y de los parámetros de laboratorio del paciente.

Synthroid® se administra como una sola dosis diaria, preferiblemente media a una hora antes del desayuno. Synthroid® debe tomarse con al menos cuatro (4) horas de separación de los medicamentos conocidos por interferir con su absorción.

Debido a la semivida prolongada de la levotiroxina, el efecto terapéutico máximo de Synthroid® a una determinada dosis, únicamente podrá obtenerse después de cuatro a seis semanas.

Se debe tener precaución cuando se administra Synthroid® a pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, a los adultos mayores y a las personas con insuficiencia suprarrenal concomitante

Poblaciones Específicas de Pacientes:

Hipotiroidismo en Adultos y en Niños con Crecimiento y Pubertad Completados

La terapia puede iniciarse a dosis de remplazo completas en personas menores de 50 años de edad sin otra patología y en personas mayores de 50 años que han sido tratadas recientemente para hipertiroidismo o que han presentado hipotiroidismo únicamente por un periodo corto (por ejemplo, algunos meses). La dosis de remplazo total promedio de Synthroid® es aproximadamente 1,7 mcg/kg/día (por ejemplo, para un adulto de 70 kg será 100-125 mcg/día). Los pacientes adultos mayores pueden requerir menos de 1 mcg/kg/día. Raramente serán necesarias dosis de Synthroid® mayores de 200 mcg/día. Es raro que se presente una respuesta inadecuada a dosis diarias mayores o iguales a 300 mcg/día y cuando se presenta podría indicar mala adherencia, malabsorción y/o interacciones medicamentosas.

Para la mayoría de los pacientes mayores de 50 años o para los pacientes menores de 50 años con enfermedad cardíaca subyacente, se recomienda una dosis inicial de Synthroid® de 25 a 50 mcg/día, con aumentos graduales de la dosis a intervalos de seis a ocho semanas, según sea necesario. La dosis inicial recomendada de Synthroid® en pacientes adultos mayores con enfermedad cardíaca es 12,5 a 25 mcg/día, con incrementos graduales de la dosis a intervalos de cuatro a seis semanas. La dosis de Synthroid® generalmente se ajusta en incrementos de 12,5 a 25 mcg hasta que el paciente con hipotiroidismo primario sea clínicamente eutiroideo y se normalice la TSH sérica.

En pacientes con hipotiroidismo grave, la dosis inicial recomendada de Synthroid® es 12,5 a 25 mcg/día, con aumentos de 25 mcg/día cada dos a cuatro semanas, acompañados por evaluaciones clínicas y de laboratorio, hasta que el nivel de TSH se normalice.

En pacientes con hipotiroidismo secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico), la dosis de Synthroid®, debe ajustarse hasta que el paciente sea clínicamente eutiroideo y el nivel sérico de T4 libre se restaure a la mitad superior del intervalo de normalidad.

Dosis Pediátrica – Hipotiroidismo Congénito o Adquirido

En general, la terapia con Synthroid® debe instituirse a dosis de remplazo completas tan pronto como sea posible. Los retrasos en el diagnóstico y en la institución de la terapia pueden producir efectos nocivos sobre el crecimiento y desarrollo intelectual y físico del niño.

Debe evitarse el subtratamiento y sobretratamiento.

Synthroid® puede administrarse a lactantes y niños que no pueden tragar las tabletas enteras triturando la tableta y suspendiendo la tableta triturada fresca en una cantidad pequeña (5 a 10 mL o una a dos cucharaditas) de agua potable, leche materna o fórmulas que no sean a base de soya. Esta suspensión puede administrarse con cuchara o gotero. NO ALMACENAR LA SUSPENSIÓN. Los alimentos o fórmulas que contienen cantidades grandes de fibra de soya o hierro no deben utilizarse para administrar levotiroxina sódica. Las tabletas trituradas pueden también esparcirse sobre una cantidad pequeña de alimento, como, por ejemplo, cereal cocido o puré de manzana.

Para asegurar la máxima absorción se recomienda tomar Synthroid® media a una hora antes del desayuno. Sin embargo, si la dieta, el sueño o el programa de actividades del niño es tal que no puede tomarlo de esta forma, la consistencia se vuelve clave. Si Synthroid® se administra con alimento, tomarlo de forma consistente todos los días con alimento. Si se ha cambiado la administración de tomar el medicamento con el estómago vacío a tomarlo con alimento, deberá realizarse, alrededor de las seis a ocho semanas después de haber empezado, otro examen de TSH para verificar que el niño esté recibiendo la cantidad apropiada de levotiroxina.

Neonatos:

La dosis inicial recomendada de Synthroid® en neonatos es 10 a 15 mcg/kg/día. Una dosis inicial más baja (por ejemplo, 25 mcg/día) debe considerarse en lactantes en riesgo de insuficiencia cardíaca, y la dosis debe aumentarse a las cuatro a seis semanas según sea necesario con base en la respuesta clínica y en los exámenes de laboratorio al tratamiento. En los lactantes con concentraciones séricas de T4 muy bajas (menores de 5 mcg/dL) o indetectables, la dosis inicial recomendada es 50 mcg/día de Synthroid®.

Lactantes y Niños:

La terapia con Synthroid® usualmente se inicia a dosis de reemplazo completas, la dosis recomendada por peso corporal disminuye con la edad (ver Tabla 1). Sin embargo, para niños con hipotiroidismo crónico o grave se recomienda una dosis inicial de 25 mcg/día de Synthroid®, con incrementos de 25 mcg cada dos a cuatro semanas hasta que se alcance el efecto deseado.

La hiperactividad en un niño grande puede minimizarse si la dosis inicial es un cuarto de la dosis de remplazo completa recomendada y posteriormente se va aumentando semanalmente en una cantidad igual a un cuarto de la dosis de remplazo recomendada completa hasta que se alcance la dosis de remplazo recomendada completa.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosificación para Levotiroxina Sódica en Hipotiroidismo Pediátrico.

Edad	Dosis Diaria por Peso Corporal ^a
0 a 3 meses	10 a 15 mcg/kg/día
3 a 6 meses	8 a 10 mcg/kg/día
6 a 12 meses	6 a 8 mcg/kg/día
1 a 5 años	5 a 6 mcg/kg/día
6 a 12 años, pero con crecimiento y pubertad incompletos.	4 a 5 mcg/kg/día.
Mayores de 12 años, pero con crecimiento y pubertad incompletos.	2 a 3 mcg/kg/día
Crecimiento y pubertad completos.	1,7 mcg/kg/día

^a La dosis debe ajustarse con base en la respuesta clínica y en los parámetros de laboratorio (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Exámenes de Laboratorio y Uso Pediátrico**).

Embarazo:

El embarazo puede aumentar los requerimientos de levotiroxina.

Hipotiroidismo Subclínico:

Cuando se trata esta condición, podría ser adecuada una dosis de Synthroid® más baja (por ejemplo, 1 mcg/kg/día) que la utilizada para el remplazo total para normalizar el nivel sérico de TSH. En los pacientes que no sean tratados deben controlarse anualmente los cambios en el estado clínico y los parámetros tiroideos de laboratorio.

Supresión de TSH en Cáncer de Tiroides Bien Diferenciado y Nódulos Tiroideos:

El nivel meta para supresión de TSH en estas condiciones no se ha establecido en estudios controlados. Además, la eficacia y la supresión de TSH para la enfermedad nodular benigna son controversial. Por tanto, la dosis de Synthroid® utilizada para la supresión de TSH debe individualizarse con base en la enfermedad específica y el paciente que se está tratando.

Durante el tratamiento del cáncer de tiroides bien diferenciado (papilar y folicular), la levotiroxina se utiliza como adyuvante de la cirugía y la radiyodoterapia. Generalmente, TSH se suprime a menos de 0,1 mU/L y esto usualmente requiere una dosis de Synthroid® mayor de 2 mcg/kg/día. Sin embargo, en pacientes con tumores en alto riesgo, el nivel meta para la supresión de TSH puede ser menor de 0,01 mU/L.

En el tratamiento de nódulos benignos y bocio multinodular no tóxico, TSH generalmente se suprime a una meta mayor (por ejemplo, 0,1 a 0,5 o 1,0 mU/L) que la utilizada para el tratamiento del cáncer de tiroides. La levotiroxina sódica está contraindicada si TSH sérica ya se ha suprimido debido al riesgo de precipitar tirotoxicosis evidente.

Coma Mixedematoso:

El coma mixedematoso es una emergencia potencialmente mortal caracterizada por mala circulación e hipometabolismo, y puede conllevar a absorción impredecible de la levotiroxina sódica desde el tracto gastrointestinal. Por tanto, los medicamentos de hormonas tiroideas, como, por ejemplo, Synthroid® no se recomiendan para tratar esta condición. Deberán administrarse productos de hormonas tiroideas formulados para administración intravenosa.

Nuevas contraindicaciones:

Levotiroxina está contraindicada en pacientes con tirotoxicosis subclínica no tratada (nivel de TSH sérico suprimido con niveles de T₃ y T₄ normales) o manifiesta de cualquier etiología y en pacientes con infarto de miocardio agudo.

Levotiroxina está contraindicada en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Levotiroxina está contraindicada en pacientes con insuficiencia suprarrenal no corregida ya que las hormonas tiroideas pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda al aumentar la depuración metabólica de los glucocorticoides.

Synthroid® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes en las tabletas de Synthroid®.

La terapia combinada para hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada en el embarazo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Las hormonas tiroideas, incluida Synthroid®, ya sean solas o con otros agentes terapéuticos, no deben utilizarse para el tratamiento de la obesidad o para la pérdida de peso. En los pacientes eutiroides, dosis dentro del intervalo de los requerimientos hormonales diarios no son efectivas para reducir el peso. Dosis más grandes pueden producir manifestaciones serias e incluso potencialmente mortales de toxicidad, especialmente cuando se administran asociadas con aminas simpaticomiméticas tales como las utilizadas por sus efectos anoréxicos.

La levotiroxina no debe utilizarse para el tratamiento de la infertilidad masculina o femenina a menos que esta condición esté asociada con hipotiroidismo.

Generales

La levotiroxina tiene un índice terapéutico estrecho. Sin importar la indicación de uso, es necesario el ajuste cuidadoso de la dosis para evitar las consecuencias del sobre o subtratamiento. Estas consecuencias incluyen, entre otras, efectos sobre el crecimiento y el desarrollo, función cardiovascular, metabolismo óseo, función reproductora, función cognitiva, estado emocional, función gastrointestinal y sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Muchos medicamentos interactúan con la levotiroxina sódica lo que hace necesarios ajustes de la dosis o el control de los parámetros clínicos o de laboratorio para mantener la respuesta terapéutica.

Cambio a otro producto que contenga Levotiroxina:

Si un cambio a otro producto que contenga Levotiroxina es requerido, es necesario llevar a cabo una estrecha vigilancia clínica y biológica durante el periodo de transición debido

al potencial riesgo de desequilibrio. En algunos pacientes, un ajuste de dosis podría ser necesario.

Efectos sobre la Densidad Mineral Ósea

En mujeres, la terapia prolongada con levotiroxina se ha asociado con aumento de la resorción ósea, disminuyendo así la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas bajo dosis mayores a la dosis de remplazo o en mujeres que están recibiendo dosis de supresión de levotiroxina sódica. El aumento de la resorción ósea puede estar asociado con aumento de los niveles séricos y la eliminación urinaria del calcio y el fósforo, las elevaciones en la fosfatasa alcalina ósea y la supresión de los niveles séricos de la hormona paratiroidea. Por tanto, se recomienda que los pacientes que están recibiendo levotiroxina sódica reciban la dosis mínima necesaria para alcanzar la respuesta clínica y bioquímica deseada.

Pacientes con Enfermedad Cardiovascular Subyacente

Se debe tener precaución cuando se administre levotiroxina sódica a pacientes con trastornos cardiovasculares y adultos mayores en los que existe aumento del riesgo de enfermedad cardíaca oculta. En estos pacientes, el tratamiento con levotiroxina sódica debe iniciarse a dosis más bajas que las recomendadas para las personas más jóvenes o los pacientes sin enfermedad cardíaca. Si se desarrollan o empeoran los síntomas cardíacos, deberá reducirse la dosis de levotiroxina o interrumpirse durante una semana y reiniciar de manera cautelosa a una dosis más baja. El sobretratamiento con levotiroxina sódica puede tener efectos cardiovasculares adversos como el aumento de la frecuencia cardíaca, grosor de la pared cardíaca y contractilidad cardíaca y puede precipitar angina o arritmias. Los pacientes con enfermedad arterial coronaria que están recibiendo tratamiento con levotiroxina sódica deben controlarse estrictamente durante los procedimientos quirúrgicos, ya que podría ser mayor la posibilidad de precipitar arritmias cardíacas en las personas tratadas con levotiroxina. La administración concomitante de levotiroxina y simpaticomiméticos a pacientes con enfermedad arterial coronaria puede precipitar insuficiencia coronaria.

Pacientes con Bocio Difuso no Tóxico o Enfermedad Nodular Tiroidea

En pacientes con bocio difuso no tóxico o enfermedad nodular tiroidea, especialmente los adultos mayores o personas con enfermedad cardiovascular subyacente, el tratamiento con levotiroxina está contraindicado si el nivel sérico de TSH se encuentra ya suprimido debido al riesgo de precipitación de tirotoxicosis manifiesta. Si el nivel sérico de TSH no se suprime, debe utilizarse Synthroid® con precaución con control simultáneo y cuidadoso de la función tiroidea para detectar hipertiroidismo y con control clínico de los posibles signos y síntomas cardiovasculares adversos asociados con el hipertiroidismo.

Trastornos Endocrinos Asociados

Deficiencias de la Hormonas Hipotalámicas/Hipofisarias

En pacientes con hipotiroidismo secundario o terciario, las deficiencias adicionales de hormonas hipotalámicas/hipofisarias deben considerarse, y, si se diagnostican, deberán tratarse por la insuficiencia suprarrenal.

En caso de disfunción adrenocortical, esta debe tratarse antes de comenzar la terapia con levotiroxina mediante un tratamiento de reemplazo adecuado para prevenir la insuficiencia suprarrenal aguda.

Síndrome Poliglandular Autoinmune

Ocasionalmente, la tiroiditis crónica autoinmune puede ocurrir en asociación con otros trastornos autoinmunes tales como la insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa y diabetes mellitus insulín dependiente. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal concomitante deben tratarse con glucocorticoides de reemplazo antes del inicio del tratamiento con levotiroxina sódica. Si no se hace, se podría precipitar una crisis suprarrenal aguda cuando se inicie la terapia con la hormona tiroidea, debido al aumento de la depuración metabólica de los glucocorticoides producido por ésta. Los pacientes con diabetes mellitus pueden requerir ajustes ascendentes de sus regímenes terapéuticos antidiabéticos cuando se tratan con levotiroxina sódica.

Otras Condiciones Médicas Asociadas

Los lactantes con hipotiroidismo congénito parecen estar en mayor riesgo de otras anomalías congénitas, siendo las anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar, comunicación interauricular y comunicación interventricular) las asociadas más frecuentemente.

Exámenes de Laboratorio

Generales

El diagnóstico de hipotiroidismo se confirma midiendo los niveles de TSH con un ensayo sensible (sensibilidad al ensayo de segunda generación menor o igual a 0,1 mUI/L o sensibilidad en el ensayo de tercera generación menor o igual a 0,01 mUI/L) y midiendo la T₄ libre.

La adecuación de la terapia se determina por medio de la evaluación periódica con exámenes de laboratorio apropiados y mediante la evaluación clínica. La selección de los exámenes de laboratorio depende de varios factores que incluyen la etiología de la enfermedad tiroidea subyacente, la presencia de condiciones médicas concomitantes, incluido el embarazo, y la utilización de medicamentos concomitantes. La evidencia clínica y de laboratorio persistente de hipotiroidismo a pesar de una dosis de reemplazo de Synthroid® aparentemente adecuada puede ser evidencia de absorción oral inadecuada, mala adherencia, interacciones medicamentosas o disminución de la potencia de T₄ del medicamento.

La biotina puede interferir con los inmunoensayos tiroideos que se basan en una interacción biotina/estreptavidina, lo que lleva a resultados de prueba falsamente

disminuidos o falsamente aumentados. El riesgo de interferencia aumenta con dosis más altas de biotina.

Al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio, se debe tener en cuenta la posible interferencia de la biotina, especialmente si se observa una falta de coherencia con la presentación clínica. Para los pacientes que toman productos que contienen biotina, se debe informar al personal de laboratorio cuando se solicite una prueba de función tiroidea. Se deben usar pruebas alternativas que no sean susceptibles a la interferencia de biotina o se debe suspender el suplemento de biotina al menos 72 horas a 1 semana antes de la prueba.

Adultos

En pacientes adultos con hipotiroidismo primario (tiroideo), los niveles de TSH séricos (utilizando un ensayo sensible) son suficientes para controlar la terapia. La frecuencia de control de TSH durante el ajuste de la dosis de Synthroid® depende del estado clínico, pero generalmente se recomienda a intervalos de seis a ocho semanas hasta la normalización. Para los pacientes que han iniciado recientemente la terapia con Synthroid® y cuya TSH sérica se ha normalizado o en pacientes que han presentado cambios en la dosis o la marca de levotiroxina, la concentración de TSH sérica deberá medirse después de 8 a 12 semanas. Cuando se ha alcanzado la dosis de remplazo óptima, el control clínico (examen físico) y bioquímico puede realizarse cada 6 a 12 meses, dependiendo de la situación clínica y del cambio del estado del paciente. Se recomienda que un examen físico y una medición de TSH sérica se realicen al menos anualmente en los pacientes que están recibiendo Synthroid®.

Pacientes Pediátricos

En pacientes con hipotiroidismo congénito, la adecuación de la terapia de remplazo debe evaluarse midiendo tanto la TSH sérica (utilizando un ensayo sensible) como la T₄ total o libre. Durante los primeros tres años de vida, la T₄ sérica total o libre debe mantenerse en todo momento en la mitad superior del rango de normalidad. Aunque la meta de la terapia es también normalizar el nivel sérico de TSH, esto no siempre es posible en un porcentaje pequeño de pacientes, especialmente en los primeros meses de terapia. TSH podría no normalizarse debido al restablecimiento del valor umbral de retroalimentación hipófisis-tiroides como resultado de hipotiroidismo en útero. La imposibilidad de que T₄ sérica aumente a la mitad superior del rango de normalidad dentro de las dos semanas de iniciado el tratamiento con Synthroid® y/o la imposibilidad de que la TSH sérica disminuya por debajo de los 20 mU/L dentro de las cuatro semanas debe alertar al médico sobre la posibilidad de que el niño no esté recibiendo la terapia adecuada. Deberá indagarse cuidadosamente acerca de la adherencia, la dosis de la medicación administrada y el método de administración antes de aumentar la dosis de Synthroid®.

La frecuencia recomendada de control de la TSH y del T₄ total o libre en niños es la siguiente: dos y cuatro semanas después del inicio del tratamiento; cada uno a dos meses durante el primer año de vida; cada dos a tres meses dentro de uno y tres años de edad; y cada 3 a 12 meses de ahí en adelante hasta que se complete el crecimiento. Podrían ser

necesarios intervalos más frecuentes de control si se sospecha mala adherencia o se obtienen valores anormales.

Se recomienda que los niveles de TSH y T_4 y el examen físico, si está indicado, se realicen dos semanas después de cualquier cambio de la dosis de Synthroid®. El examen clínico de rutina, incluyendo la evaluación del crecimiento y desarrollo mental y físico, la maduración de los huesos, debe realizarse a intervalos regulares.

Los parámetros hemodinámicos deben controlarse cuando se inicia la terapia con levotiroxina en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer, ya que puede producirse un colapso circulatorio debido a la función suprarrenal inmadura

Hipotiroidismo Secundario (hipofisario) y Terciario (hipotalámico)

Debe evaluarse la adecuación de la terapia midiendo los niveles séricos de T_4 libre, que en estos pacientes deben mantenerse en la mitad superior de intervalo de normalidad.

Uso Pediátrico

La meta del tratamiento en los pacientes pediátricos con hipotiroidismo es alcanzar y mantener el crecimiento y desarrollo intelectual y físico normales.

La dosis inicial de levotiroxina varía con la edad y el peso corporal. Los ajustes de la dosis se basan en la evaluación de los parámetros clínicos y de laboratorio de cada paciente.

En niños sin un diagnóstico de hipotiroidismo permanente, se recomienda interrumpir la administración de Synthroid® por un periodo de ensayo de 30 días, pero únicamente después de que el niño tenga al menos tres (3) años de edad. Los niveles séricos de T_4 y TSH deberán ser entonces obtenidos. Si T_4 y TSH están altas, se establece un diagnóstico de hipotiroidismo permanente y el tratamiento con Synthroid® debe instituirse. Si los niveles de T_4 y TSH son normales, puede asumirse eutiroidismo y, por tanto, el hipotiroidismo puede considerarse transitorio. Sin embargo, en este caso, el médico debe monitorear cuidadosamente al niño y repetir los ensayos de la función tiroidea si algunos signos o síntomas de hipotiroidismo se desarrollan. En este entorno, el médico debe tener un alto índice de sospecha de recaída. Si los resultados de la prueba de suspensión de Synthroid® no son concluyentes, serán necesarios seguimiento cuidadoso y pruebas posteriores.

Como algunos niños más severamente afectados pueden volverse clínicamente hipotiroideos cuando el tratamiento se interrumpe durante 30 días, un enfoque alternativo es reducir la dosis de remplazo de Synthroid® a la mitad durante el periodo de ensayo de 30 días. Si, después de 30 días, la TSH sérica se eleva por encima de 20 mU/L, se confirma el diagnóstico de hipotiroidismo permanente y la terapia de remplazo completa debe reiniciarse. Sin embargo, si la TSH sérica no aumenta a más de 20 mU/L, el tratamiento con Synthroid® debe interrumpirse por otro periodo adicional de ensayo de 30 días seguido por la prueba nuevamente de T_4 y TSH séricos.

En algunas circunstancias clínicas debe considerarse la presencia de condiciones médicas concomitantes y, si están presentes, realizar el tratamiento adecuado.

Hipotiroidismo Congénito

La restauración rápida de las concentraciones séricas normales de T_4 es esencial para prevenir los efectos adversos del hipotiroidismo congénito sobre el desarrollo intelectual, así como sobre el crecimiento y maduración física global. Por tanto, el tratamiento con Synthroid debe iniciarse inmediatamente se realice el diagnóstico y generalmente deberá continuarse de por vida.

Durante las primeras dos (2) semanas de tratamiento con Synthroid®, los lactantes deben controlarse estrictamente con relación a la sobrecarga cardiaca, las arritmias y la aspiración debido a la succión ávida.

El paciente debe monitorearse estrictamente para evitar el subtratamiento o sobretratamiento. El subtratamiento puede tener efectos nocivos sobre el desarrollo intelectual y el crecimiento lineal. El sobretratamiento se ha asociado con craneosinostosis en lactantes, y puede afectar adversamente el tiempo de maduración del cerebro y acelerar la edad ósea con cierre prematuro de las epífisis y compromiso de la estatura en la adultez.

Hipotiroidismo Adquirido en Pacientes Pediátricos

El paciente debe controlarse estrictamente para evitar el subtratamiento o sobretratamiento. El subtratamiento puede llevar a bajo desempeño escolar debido al deterioro de la concentración y ralentización de la mentación y reducción de la estatura en la adultez. El sobretratamiento puede acelerar la edad ósea y producir cierre epifisiario prematuro y compromiso de la estatura en la adultez.

Los niños tratados pueden manifestar un periodo de nivelación del crecimiento, que podría ser adecuado en algunos casos para normalizar la estatura en la adultez. En niños con hipotiroidismo grave o prolongado, la nivelación del crecimiento podría no ser adecuada para normalizar la estatura en la adultez.

Utilización en Pacientes Adultos Mayores

Debido al aumento de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular entre los adultos mayores, el tratamiento con levotiroxina no debe iniciarse a la dosis de remplazo completa.

Advertencias relacionadas con excipientes

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

Las tabletas de levotiroxina de 25 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 125 mcg y 300 mcg contienen Laca de Aluminio Amarillo No. 6 FD&C (también conocido como Amarillo Sunset FCF) que puede causar reacciones alérgicas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los estudios en mujeres que están tomando levotiroxina sódica durante el embarazo no han mostrado aumento del riesgo de anomalías congénitas. Por tanto, la posibilidad de daño fetal parece remota. Synthroid® no debe interrumpirse durante el embarazo y el diagnóstico de hipotiroidismo durante el embarazo debe tratarse inmediatamente.

El hipotiroidismo durante el embarazo se asocia con una tasa mayor de complicaciones, incluido aborto espontáneo, preclamsia, mortinato y parto prematuro. El hipotiroidismo materno puede tener un efecto adverso sobre el crecimiento y desarrollo fetal y durante la infancia. Durante el embarazo, los niveles séricos de T_4 pueden disminuir y los valores séricos de TSH aumentar a valores por fuera del intervalo de normalidad. Como las elevaciones de TSH sérico pueden ocurrir desde las cuatro semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman Synthroid® deben someterse a medición de la TSH cada trimestre. El nivel elevado de TSH sérica debe corregirse aumentando la dosis de Synthroid®. Debido a que los niveles de TSH posparto son similares a los valores antes de la concepción, la dosis de Synthroid® debe retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. El nivel de TSH sérico debe obtenerse seis a ocho semanas después del parto.

Las hormonas tiroideas cruzan la barrera placentaria a un grado que se evidencia por los niveles en la sangre del cordón de los fetos atiroideos que es aproximadamente un tercio de los niveles maternos. Sin embargo, la transferencia de la hormona tiroidea desde la madre al feto, podría no ser adecuada para prevenir el hipotiroidismo en el útero.

Lactancia

Aunque las hormonas tiroideas se distribuyen únicamente de forma mínima en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra Synthroid a madres lactantes. Sin embargo, generalmente se requieren dosis de reemplazo adecuadas de levotiroxina para mantener la lactancia normal.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

NA

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas asociadas con la terapia con levotiroxina son principalmente las del hipertiroidismo debido a la sobredosis terapéutica. Ellas incluyen las siguientes:

Generales: Fatiga, aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, fiebre, sudoración excesiva.

Sistema Nervioso Central: Cefalea, hiperactividad, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, insomnio.

Musculoesquelético: Temblor, debilidad muscular.

Cardiovascular: Palpitaciones, taquicardia, arritmias, aumento del pulso y la presión arterial, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, ataque cardiaco.

Respiratorio: Disnea.

Gastrointestinal: Diarrea, vómito, cólicos y elevación de los exámenes de la función hepática.

Dermatológico: Pérdida de cabello, rubefacción.

Endocrino: Disminución de la densidad mineral ósea.

Reproductor: Irregularidad menstrual, deterioro de la fertilidad.

Se han reportado síndrome de pseudotumor cerebral y epifisiólisis de la cabeza tumoral en niños que están recibiendo terapia con levotiroxina. El sobretratamiento puede conllevar a craneosinostosis en lactantes y el cierre prematuro de las epífisis en niños que compromete la estatura en la adultez.

Se han reportado raramente crisis epilépticas con la terapia con levotiroxina.

La dosis inadecuada de levotiroxina producirá o no mejorará los signos y síntomas de hipotiroidismo.

Se han presentado reacciones de hipersensibilidad a los excipientes en pacientes tratados con productos de hormonas tiroideas. Estas incluyen urticaria, prurito, erupción cutánea, rubefacción, angioedema, varios síntomas GI (dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea), fiebre, artralgia, enfermedad del suero y sibilancia. No se tiene conocimiento de que se haya presentado hipersensibilidad a levotiroxina.

Nuevas interacciones:

Muchos medicamentos afectan la farmacocinética y el metabolismo de las hormonas tiroideas (por ejemplo, la absorción, síntesis, secreción, catabolismo, unión a proteína y respuesta del tejido donde ejerce su acción) y puede alterar la respuesta terapéutica a Synthroid®. Además, las hormonas tiroideas y el estado tiroideo tienen una variedad de efectos sobre la farmacocinética y la acción de otros medicamentos. Una lista de interacciones medicamento-eje tiroideo se incluye en la Tabla 2.

La lista de las interacciones medicamento-eje tiroideo de la Tabla 2 no es exhaustiva debido a la introducción de nuevos medicamentos que interactúan con el eje tiroideo o el descubrimiento de interacciones previamente desconocidas. El médico prescriptor debe

ser consciente de este hecho y consultar las fuentes de referencia apropiadas (por ejemplo, los insertos de empaque de los nuevos medicamentos aprobados, la literatura médica) para obtener información adicional sobre las interacciones medicamentosas con levotiroxina.

Tabla 2. Interacciones Medicamento-Eje Tiroideo

Medicamento o Clase de Medicamento	Efecto
Medicamentos que puedan reducir la secreción de TSH, la reducción no es sostenida; por tanto, no se presenta hipotiroidismo.	
Dopamina/Agonistas de la Dopamina Glucocorticoides Octreótidos	La utilización de estos medicamentos puede producir reducción transitoria de la secreción de TSH cuando se administra a las siguientes dosis: Dopamina (mayor o igual a 1 mcg/kg/min); Glucocorticoides (hidrocortisona mayor o igual a 100 mg/día o equivalente); Octreótidos (mayor de 100 mcg/día).
Medicamentos que alteran la secreción de las hormonas tiroideas	
Medicamentos que pueden disminuir la secreción de las hormonas tiroideas, lo que puede producir hipotiroidismo	

Aminogluterimida Amiodarona Yoduros (incluidos medicamentos para contraste radiográfico que contienen yodo) Litio Tioamidas Metimazol Propiltiouracilo (PTU) Carbimazol Sulfonamidas Tolbutamida	La terapia prolongada con litio puede producir bocio en hasta 50% de los pacientes e hipotiroidismo subclínico o evidente, cada uno en hasta 20% de los pacientes. El feto, el neonato, los adultos mayores y los pacientes eutiroideos con enfermedad subyacentes de la tiroides (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto o con enfermedad de Grave previamente tratados con radioyodo o cirugía) son especialmente susceptibles a hipotiroidismo inducido por yodo. Los medicamentos colecistográficos y la amiodarona se eliminan lentamente, producen hipotiroidismo más prolongado que los contrastes de yodo administrados parenteralmente. El tratamiento prolongado con aminogluterimida puede disminuir mínimamente los niveles de T₄ y T₃ y aumentar TSH, aunque todos los valores permanecen dentro de los límites de normalidad en la mayoría de los pacientes.
Medicamentos que pueden aumentar la secreción de las hormonas tiroideas, lo que puede producir hipertiroidismo	
Amiodarona Yoduros (incluidos contrastes radiográficos que contienen yodo)	El yodo y los medicamentos que contienen cantidades farmacológicas de yodo pueden causar hipertiroidismo en pacientes eutiroideos con la enfermedad de Grave previamente tratados con medicamentos antitiroideos o en pacientes eutiroideos con autonomía tiroidea (por ejemplo, bocio multinodular o adenoma tiroideo hiperfuncional). El hipertiroidismo puede desarrollarse durante varias semanas y puede persistir durante varios meses después de la interrupción del tratamiento. La amiodarona puede inducir el hipertiroidismo causando tiroiditis.
Medicamentos que pueden disminuir la absorción de T₄, lo que puede producir hipotiroidismo	
Antiácidos, ejemplo: Hidróxidos de Aluminio y Magnesio Simeticona Secuestradores del Ácido Biliar, ejemplo: Colestiramina Colestipol Resinas de Intercambio de aniones/cationes, ejemplo: Kayexalate (poliestireno sulfonato) Sevelamer Carbonato de Calcio Carbonato de Lantano Sulfato Ferroso Orlistat Sucralfato	La utilización concomitante puede reducir la eficacia de levotiroxina mediante la unión y el retraso o prevención de la absorción, lo que resulta potencialmente en hipotiroidismo. El carbonato de calcio puede formar un quelato insoluble con levotiroxina y el sulfato ferroso probablemente forme un complejo férrico-tiroxina. Se debe administrar la levotiroxina con al menos cuatro (4) horas de separación entre estos medicamentos. Los pacientes tratados concomitantemente con orlistat y levotiroxina deben controlarse con relación a los cambios en la función tiroidea.
Medicamentos que pueden alterar el transporte sérico de T₄ y T₃, pero la concentración de FT₄ permanece normal; y, por lo tanto, el paciente permanece eutiroideo.	
Medicamentos que pueden aumentar la concentración sérica de TBG	Medicamentos que pueden disminuir la concentración sérica de TBG

Clofibrato Anticonceptivos Orales que contienen Estrógenos Estrógenos (orales) Heroína/Metadona 5-Fluorouracilo Mitotano Tamoxifeno	Andrógenos / Esteroides Anabólicos Asparaginasa Glucocorticoides Ácido Nicotínico de Liberación Lenta
Medicamentos que pueden producir desplazamiento del sitio de unión a proteínas	
Furosemida (mayor de 80 mg IV)	La administración de estos medicamentos con levotiroxina produce aumento transitorio inicial de FT₄. La administración continua produce una disminución en T₄ sérica y en FT₄ normal y las concentraciones de TSH y, por tanto, los pacientes son clínicamente eutiroides. Los salicilatos inhiben la unión de T₄ y T₃ a TBG y transtiretina. Las concentraciones terapéuticas de salicilato sérico sostenidas producen aumento inicial de FT₄ sérica seguido del retorno de FT₄ a los niveles normales, aunque los niveles de T₄ total pueden disminuir en hasta 30%.
Heparina Hidantoínas Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroides Fenamatos Fenilbutazona Salicilatos (mayor de 2 g/día)	
Medicamentos que pueden alterar el metabolismo de T₄ y T₃	
Medicamentos que pueden aumentar el metabolismo hepático, lo que puede resultar en hipotiroidismo	
Carbamazepina Hidantoínas Fenobarbital Rifampicina Ritonavir	La estimulación de la actividad de las enzimas microsómicas metabolizadoras de medicamentos puede causar aumento de la degradación hepática de levotiroxina, lo que conlleva al aumento de las necesidades de levotiroxina. La fenitoína y la carbamazepina reducen la unión a proteínas séricas de la levotiroxina, y la T₄ total y libre pueden reducirse en 20 a 40% para la mayoría de los pacientes tienen niveles de TSH séricos normales y son clínicamente eutiroides. Se han reportado casos poscomercialización que indican interacciones potenciales entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina, lo que conlleva al aumento de los niveles de TSH e hipotiroidismo. TSH debe controlarse en los pacientes tratados con levotiroxina al menos el primer mes después del inicio y/o al final del tratamiento con ritonavir y levotiroxina y deberá ajustarse según sea necesario.
Medicamentos que pueden disminuir la actividad de la T₄ 5'-deiodinasa	
Amiodarona Antagonistas beta-adrenérgicos (por ejemplo, Propranolol mayor a 160 mg/día) Glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona mayor o igual a 4 mg/día) Propiltiouracilo (PTU)	La administración de estos inhibidores enzimáticos disminuye la conversión periférica de T₄ a T₃, llevando a la disminución de las concentraciones de T₃. Sin embargo, los niveles séricos de T₄ son usualmente normales, pero pueden ocasionalmente aumentar de forma leve. En los pacientes tratados con grandes dosis de propranolol (mayores a 160 mg/día), los niveles de T₃ y T₄ cambian levemente, los niveles de TSH permanecen normales y los pacientes son clínicamente eutiroides. Debe tenerse en cuenta que la acción de los antagonistas beta-adrenérgicos específicos puede afectarse cuando el paciente hipotiroideo se convierte a un estado eutiroides. La administración a corto plazo de grandes dosis de glucocorticoides puede disminuir 30% las concentraciones séricas de T₃ con cambios mínimos en los niveles séricos de T₄. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con glucocorticoides puede conllevar a la disminución leve de los niveles de T₃ y T₄ debido a la disminución de la producción de TBG (ver información anterior)
Varios	

Anticoagulantes (orales) Derivados cumarínicos Derivados de la indandiona	Las hormonas tiroideas parecen aumentar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, aumentando de esta forma la actividad anticoagulante de los anticoagulantes orales. La utilización concomitante de estos medicamentos deteriora los aumentos compensatorios en la síntesis de los factores de coagulación. El tiempo de protrombina debe controlarse adecuadamente en los pacientes que están tomando levotiroxina y anticoagulantes orales y la dosis de los anticoagulantes deberá ajustarse apropiadamente.
Antidepresivos Tricíclicos (por ejemplo, Amitriptilina) Tetracíclicos (por ejemplo, Maprotilina) Inhibidores de la Recaptación Selectiva de Serotonina (IRSS, por ejemplo, Sertralina)	La utilización concurrente de antidepresivos tri/tetracíclicos y levotiroxina puede aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de ambos medicamentos, posiblemente debido al aumento de la sensibilidad del receptor a las catecolaminas. Los efectos tóxicos pueden incluir el aumento del riesgo de arritmias cardíacas y la estimulación del SNC; el inicio en la acción de los tricíclicos puede acelerarse. La administración de sertralina en pacientes estabilizados bajo tratamiento con levotiroxina puede conllevar a aumento de los requerimientos de levotiroxina.
Antidiabéticos Biguanidas Meglitinidas Sulfonilureas Tiazolidinedionas Insulina	La adición de levotiroxina al tratamiento antidiabético o con insulina puede resultar en aumento de los requerimientos de antidiabéticos o insulina. Se recomienda control diabético cuidadoso, especialmente cuando la terapia tiroidea se inicia, cambia o interrumpe.
Glucósidos Cardíacos	En el hipertiroidismo pueden reducirse los niveles de los glucósidos digitales séricos o cuando los pacientes hipotiroideos se convierten al estado eutiroideo. El efecto terapéutico de los glucósidos digitálicos puede reducirse.
Citocinas Interferón-alfa Interleucina-2	La terapia con interferón-alfa se ha asociado con el desarrollo de anticuerpos microsomales antitiroideos en 20% de los pacientes y algunos presentan hipotiroidismo transitorio, hipertiroidismo o ambos. Los pacientes que presentan anticuerpos antitiroideos antes del tratamiento están en mayor riesgo de disfunción tiroidea durante el tratamiento. La interleucina-2 se ha asociado con tiroiditis indolora transitoria en 20% de los pacientes. No se ha reportado que el interferón-beta y gamma producen disfunción tiroidea.
Hormonas del Crecimiento Somatrem Somatropina	El uso excesivo de hormonas tiroideas con hormonas de crecimiento puede acelerar el cierre epifisiario. Sin embargo, el hipotiroidismo no tratado puede interferir con la respuesta de crecimiento de la somatropina.
Ketamina	El uso concomitante puede producir hipertensión marcada y taquicardia; se recomienda precaución durante la administración a pacientes que están recibiendo tratamiento con hormonas tiroideas.
Metilxantinas Broncodilatadores (por ejemplo, Teofilina)	Puede presentarse disminución de la teofilina en pacientes hipotiroideos; la depuración retorna a valores normales cuando el estado eutiroideo se alcanza.
Agentes Radiográficos	Las hormonas tiroideas pueden reducir la captación de ^{123}I , ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$
Simpaticomiméticos	El uso concurrente puede aumentar el efecto de los simpaticomiméticos o de la hormona tiroidea. Las hormonas tiroideas pueden aumentar el riesgo de insuficiencia coronaria cuando los simpaticomiméticos se administran a pacientes con cardiopatía coronaria.

Inhibidores de la Tirosina Quinasa	La concentración plasmática de levotiroxina (tiroxina) posiblemente se reduzca por los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, Imatinib, Sunitinib).
Inhibidores de la Bomba de Protones	La concentración plasmática de levotiroxina (tiroxina) posiblemente se reduzca por los inhibidores de la bomba de protones. Se recomienda el control de los niveles plasmáticos de TSH.
Hidrato de Cloral Diazepam Etionamida Lovastatina Metoclopramida 6- Mercaptopurina Nitroprusiato Paraminosalicilato sódico Perfenazina Resorcinol (utilización tópica excesiva) Diuréticos Tiazídicos Perfenazina Resorcinol (utilización tópica excesiva) Diuréticos Tiazídicos	Estos medicamentos se han asociado con alteraciones de los niveles de hormonas tiroideas y/o TSH mediante varios mecanismos.

Anticoagulantes Orales:

Levotiroxina aumenta la respuesta de la terapia anticoagulante oral. Por tanto, la disminución en la dosis de anticoagulantes podría justificarse para corregir el estado hipotiroideo o cuando la dosis de Synthroid® se aumenta. El tiempo de protrombina debe controlarse estrictamente para permitir ajustes apropiados y oportunos de la dosis (ver Tabla 2).

Glucósidos Digitálicos:

Levotiroxina sódica puede reducir los efectos terapéuticos de los glucósidos digitálicos. Los niveles séricos de los glucósidos digitálicos pueden disminuir cuando un paciente hipotiroideo se vuelve eutiroideo, haciendo necesario el aumento de la dosis de los glucósidos digitálicos (ver Tabla 2).

Interacciones Medicamento-Alimento:

El consumo de algunos alimentos puede afectar la absorción de levotiroxina lo que hace necesario el ajuste de la dosis.

La harina de soya (fórmulas para lactantes), la harina de semillas de algodón, las nueces, el jugo de naranja fortificado con calcio y el calcio, así como la fibra alimenticia pueden unirse y disminuir la absorción de la levotiroxina sódica desde el tracto GI.

Interacciones Medicamento-Exámenes de Laboratorio:

Se deben considerar los cambios en la concentración de TBG cuando se interpretan los valores de T_4 y T_3 , lo cual requiere la medición y evaluación de las hormonas no unidas (libres) y/o la determinación del índice de T_4 libre (FT4I). El embarazo, la hepatitis infecciosa, los estrógenos, los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y la porfiria intermitente aguda aumentan las concentraciones de TBG. Se observan disminuciones en las concentraciones de TBG en la nefrosis, hipoproteinemia grave, enfermedad hepática grave, acromegalia y después de terapia con andrógenos o corticosteroides (ver también Tabla 2). Se han descrito hipertiroidismo e hipotiroidismo familiares con una incidencia de deficiencia de TBG de aproximadamente 1 en 9000.

La biotina puede interferir con los inmunoensayos tiroideos que se basan en una interacción biotina/estreptavidina, dando lugar a resultados de pruebas falsamente disminuidos o falsamente aumentados.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir (IPP) CCDS000206 Versión 15, allegados mediante Radicado No. 20251072634, 20251072646, 20251072650, 20251072652, 20251072656, 20251072659, 20251072668, 20251072711, 20251072705, 20251072698, 20251072715, 20251072722.

3.1.9.6 ENTRESTO® 50 MG
ENTRESTO® 100 MG
ENTRESTO® 200 MG

Expediente : 20088574 / 20104457 / 20104455
Radicado : 20251072868 / 20251072874 / 20251072880
Fecha : 25/03/2025
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición: Comprimido recubierto

Forma farmacéutica:

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 56,551 mg, equivalente a sacubitrilo valsartan (24,3 mg de sacubitrilo / 25,7 mg de valsartan) 50 mg

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 113,103 mg, equivalente a sacubitrilo valsartan (48,6 mg de sacubitrilo / 51,4 mg de valsartan) 100 mg

Cada comprimido recubierto contiene sacubitrilo valsartán sódico hidratado 226,206 mg, equivalente a sacubitrilo valsartan (97,2 mg de sacubitrilo / 102,8 mg de valsartan) 200 mg

Indicaciones:

ENTRESTO está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (de clase II-IV de la NYHA) en pacientes con disfunción sistólica.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

64

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de dosificación / posología
- Información de Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.
- Inserto para el usuario versión NPI NA v4.0 10 de diciembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251072868, 20251072874, 20251072880
- Información para prescribir NPI NA v4.0 10 de diciembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251072868, 20251072874, 20251072880
- Declaración sucinta versión (NSS) V.4.0 28 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251072868, 20251072874, 20251072880

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251072868 / 20251072874 / 20251072880 se solicita modificación de dosificación / posología, información de embarazo, lactancia y riesgos para la fertilidad para sacubitrilo valsartan comprimido recubierto por 50, 100 o 200 mg (Entresto®); así mismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir versión NPI NA v4.0 10 de diciembre de 2024 y declaración sucinta versión (NSS) V.4.0 28 de noviembre de 2024, allegados mediante los Radicados mencionados.

La Sala encuentra que los cambios consisten en precisar la modificación de posología en caso de disfunción renal o hepática en las cuales el ajuste debe ser cada 2 a 4 semanas y presenta información más completa sobre riesgos durante embarazo, lactancia y para la fertilidad; por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nueva dosificación:

La dosis prevista de Entresto es de 200 mg dos veces al día.

La dosis inicial recomendada de Entresto es de 100 mg dos veces al día. Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes que no estén tomando un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ni un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA), y debe considerarse en el caso de los pacientes que hayan tomado anteriormente dosis bajas de estos fármacos.

Se duplicará la dosis de Entresto cada 2-4 semanas hasta alcanzar la dosis prevista de 200 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente.

La coadministración con un IECA puede entrañar riesgo de angioedema, por lo que no se debe empezar a utilizar Entresto hasta 36 horas después de haber suspendido el tratamiento con el IECA.

Dado que Entresto actúa como antagonista de los receptores de la angiotensina II, no debe coadministrarse con un ARA.

Si los pacientes presentan problemas de intolerancia (hipotensión arterial sintomática, hiperpotasemia, disfunción renal), se debe estudiar la posibilidad de ajustar la dosis de la comedición o de reducir transitoriamente la dosis de Entresto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción renal severa ($\text{FGe} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Se recomienda proceder con precaución al utilizar Entresto en esta población, ya que la información disponible es escasa. Una vez iniciado el tratamiento, la dosis se debe aumentar siguiendo el ajuste posológico recomendado cada 2 4 semanas.

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve ($\text{FGe} = 60\text{-}90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o moderada ($\text{FGe} = 30\text{-}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Disfunción hepática

Se recomienda una dosis inicial de 50 mg dos veces al día en los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Una vez iniciado el tratamiento, la dosis se debe aumentar siguiendo el ajuste posológico recomendado cada 2 4 semanas.

No es preciso ajustar la dosis de Entresto cuando se administre a pacientes con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh).

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda el uso de Entresto en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Entresto en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Para administración por vía oral. Entresto puede administrarse con o sin alimentos

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Como ocurre con otros fármacos que también actúan directamente sobre el SRAA, no se debe utilizar Entresto durante el embarazo. Entresto actúa antagonizando las acciones de la angiotensina II, por lo que no se puede descartar que entrañe riesgos para el feto. Se

han comunicado casos de lesiones del feto en desarrollo (como aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal neonatal) en embarazadas que habían tomado valsartán. Se indicará a las pacientes que si se quedan embarazadas deben suspender de inmediato la toma de Entresto e informar a su médico.

No se recomienda el uso de ninguna formulación farmacológica que contenga un bloqueador de receptor de angiotensina II durante el embarazo. Se sabe que el uso de un bloqueador de receptor de angiotensina II durante el segundo o tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). Ha habido informes de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del recién nacido, cuando mujeres embarazadas han tomado valsartán sin darse cuenta.

Los lactantes con antecedentes de exposición intraútero a un bloqueador del receptor AT1 de angiotensina II deben ser observados de cerca para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se produce oliguria, se debe prestar atención al mantenimiento de la presión arterial y la perfusión renal. Puede ser necesaria una exanguinotransfusión como medio para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal deteriorada; sin embargo, la experiencia limitada con esos procedimientos no se ha asociado con un beneficio clínico significativo. Valsartán no se elimina del plasma mediante diálisis.

Datos en animales

El tratamiento con Entresto durante la organogénesis produjo un aumento de la letalidad embrionofetal en ratas que recibieron dosis ≥ 100 mg/kg/d ($\leq 0,72$ veces la dosis humana máxima recomendada [DHMR] según el AUC) y en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/d (2 veces y 0,03 veces la DHMR según el AUC del valsartán y del sacubitrilat, respectivamente). Entresto se considera teratogéno porque se observó una baja incidencia de hidrocefalia fetal, asociada con dosis tóxicas para la madre, en conejos que recibieron dosis ≥ 10 mg/kg/d. Los efectos adversos de Entresto sobre el embrión y el feto se atribuyen a su actividad antagonista del receptor de la angiotensina.

Los estudios de desarrollo prenatal y posnatal llevados a cabo en ratas que recibieron sacubitrilo en dosis de hasta 750 mg/kg/d (2,2 veces la DHMR según el AUC) y valsartán en dosis de hasta 600 mg/kg/d (0,86 veces la DHMR según el AUC) indican que el tratamiento con Entresto durante la organogénesis, la gestación y la lactancia puede afectar al desarrollo y la supervivencia de las crías.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Datos insuficientes muestran que el sacubitrilo y el sacubitrilato, un metabolito del sacubitrilo, se transfieren a la leche materna humana (véase el subapartado «Datos»). Sus sustancias activas, el sacubitrilo y el valsartán, pasaron a la leche de ratas lactantes. Dado que puede haber riesgo de reacciones adversas en el lactante, no se recomienda que la

madre reciba Entresto durante la lactancia. Es preciso decidir si se deja de amamantar o bien se deja de recibir Entresto durante la lactancia, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre.

Datos

En un estudio clínico publicado sobre lactancia con cinco participantes se demostró que el sacubitrilo y el sacubitrilato están presentes en la leche materna humana. La dosis relativa estimada en lactantes es del 0,01% en el caso del sacubitrilo y del 0,46% en el del sacubitrilato en estado de equilibrio, cuando se administra una dosis de sacubitrilo/valsartán de 24 mg/26 mg dos veces al día. En el estudio se notificaron niveles incuantificables (por debajo del límite de cuantificación) de valsartán en la leche materna humana.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se debe informar a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas de las consecuencias de la exposición a Entresto durante el embarazo y de la necesidad de que utilicen métodos anticonceptivos durante el tratamiento y hasta una semana después de la última dosis de Entresto.

Infertilidad

No hay datos relativos a los efectos de Entresto sobre la fecundidad humana. Entresto no mostró efectos ni sobre la fecundidad ni sobre el desarrollo embrionario temprano de ratas que recibieron dosis de hasta 150 mg/kg/d ($\leq 1,0$ veces y $\leq 0,18$ veces la DHMR según el AUC del valsartán y el sacubitrilato, respectivamente).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para el usuario versión NPI NA v4.0 10 de diciembre de 2024, la información para prescribir NPI NA v4.0 10 de diciembre de 2024 y la declaración sucinta versión (NSS) V.4.0 28 de noviembre de 2024, allegados mediante Radicado No. 20251072868, 20251072874, 20251072880.

3.1.9.7 SEROXAT® CR 12.5 MG SEROXAT® CR 25 MG

Expediente : 19938740 / 19938739
Radicado : 20251072984 / 20251072995
Fecha : 25/03/2025
Interesado : GlaxoSmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 12,5 mg de paroxetina
Cada tableta de liberación prolongada contiene 25 mg de paroxetina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir Versión GDS 50 / IPI 29 del 09 de septiembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251072984, 20251072995
- Inserto Versión GDS 50 / IPI 29 del 09 de septiembre de 2024, allegado mediante radicado No. 20251072984, 20251072995

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20251072984 / 20251072995, el interesado solicita, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones y aprobación de información para prescribir e inserto Versión GDS 50 / IPI 29 del 09 de septiembre de 2024, allegados mediante Radicados No. 20251072984, 20251072995, para los medicamentos Seroxat® CR 12.5 mg y Seroxat® CR 25 mg, principio activo paroxetina, en las indicaciones: *“Tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de pánico con o sin agorafobia. Indicado en el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social / fobia social”*.

La Sala encuentra que las modificaciones solicitadas están relacionadas con la actualización de información de dosificación / posología en trastorno disfórico premenstrual, actualización en precauciones y advertencias relacionadas con prolongación del intervalo QT, así como de cambios editoriales, por tanto, recomienda aprobarlas como lo solicita el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación controlada

Adultos

La formulación **SEROXAT CR** en tabletas debe administrarse como una sola dosis diaria, usualmente en la mañana, con o sin alimentos. Se debe informar a los pacientes que las tabletas de **SEROXAT CR** no deben masticarse ni partirse, sino deglutirse enteras.

Trastorno Depresivo Mayor:

La dosis inicial recomendada consiste en 25 mg/día. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 25 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la

69

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día, hasta un máximo de 62.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Al igual que con todos los fármacos antidepresivos, se debe revisar y ajustar la dosificación, cuando sea necesario, dentro de las 2 o 3 semanas posteriores a la iniciación de la terapia, y en lo sucesivo, si se considera clínicamente adecuado.

Los pacientes que padecen depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses.

Trastorno de Pánico:

Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 12.5 mg/día, aumentando la dosis semanalmente con incrementos de 12.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Es posible que algunos pacientes se vean beneficiados al realizarse aumentos en su dosificación hasta un máximo de 75 mg/día.

Se recomienda administrar una dosis inicial baja, con el fin de minimizar el agravamiento potencial de la sintomatología del pánico, la cual generalmente se reconoce que se presenta de manera temprana en el tratamiento de este trastorno.

Los pacientes que padecen trastorno de pánico deben recibir tratamiento durante un período suficiente, con el fin de asegurar que se encuentren libres de síntomas. Este período puede ser de varios meses, o aún mayor.

Trastorno Disfórico Premenstrual:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg/día. Es posible que algunas pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiadas al realizarse aumentos en su dosificación a 25 mg/día. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Paroxetina CR puede administrarse diariamente durante todo el ciclo menstrual o limitarse a dosis intermitentes en la fase lútea del ciclo menstrual, según la evaluación del médico.

Se debe evaluar periódicamente a las pacientes con TDPM para poder determinar la posible necesidad de tratamiento continuo.

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

La dosis inicial recomendada consiste en 12.5 mg diarios. Es posible que algunos pacientes que no responden a la dosis de 12.5 mg se vean beneficiados al realizarse aumentos en la dosificación, con incrementos de 12.5 mg/día según se requieran, hasta un máximo de 37.5 mg/día, de acuerdo a la respuesta del paciente. Los cambios en la dosificación deben realizarse a intervalos de cuando menos una semana.

Información General:

Otras poblaciones

Pacientes de edad avanzada:

En los sujetos de edad avanzada se presentan aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina, pero el intervalo de concentraciones coincide parcialmente con el observado en sujetos más jóvenes.

Se debe iniciar la dosificación a 12.5 mg/día, pudiendo aumentarla hasta alcanzar 50 mg diario.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Insuficiencia renal/hepática:

En los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min), o en aquellos que padecen insuficiencia hepática, se producen aumentos en las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Por lo tanto, se debe restringir la dosificación al límite inferior del intervalo de dosis.

SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA CON SEROXAT

Al igual que con otros medicamentos psicoactivos, por lo general debe evitarse la suspensión abrupta del tratamiento. El régimen en fase de reducción progresiva, que se empleó en pruebas clínicas recientes, implicó una reducción en la dosis diaria, de 10 mg/día (equivalente a 12.5 mg/día en tabletas CR) a intervalos semanales.

Cuando se alcanzó una dosis diaria de 20 mg/día (equivalente a 25 mg/día en tabletas CR), los pacientes continuaron con esta dosis durante una semana, antes de suspenderse el tratamiento. Si se producen síntomas intolerables después de reducir la dosificación, o al suspender el tratamiento, entonces puede considerarse el restablecimiento de la dosis previamente prescrita. Subsiguientemente, es posible que el médico siga disminuyendo la dosificación, pero a una velocidad más gradual.

Nuevas precauciones y advertencias:

Niños y Adolescentes (menores de 18 años de edad)

El tratamiento con agentes antidepresivos se asocia con un aumento en el riesgo de surgimiento de pensamientos y comportamiento suicidas, en niños y adolescentes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. En pruebas clínicas realizadas con SEROXAT en niños y adolescentes, los efectos adversos que se relacionaron con tendencias suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, conducta opositora e ira) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con SEROXAT que en los tratados con placebo.

Se carece de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, concernientes al crecimiento, maduración y desarrollos cognoscitivo y conductista.

Agravamiento clínico y riesgo de suicidio en adultos

Los adultos jóvenes, especialmente aquellos que padecen TDM, podrían estar en mayor riesgo de experimentar comportamiento suicida durante el tratamiento con SEROXAT CR. En un análisis de estudios controlados con placebo, realizados en adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró una mayor frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en adultos jóvenes (prospectivamente definidos en el intervalo de edad de 18 a- 24 años) tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (17/776 [2.19%] frente a 5/542 [0.92%]), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. No se observó dicho aumento en los grupos de pacientes de mayor edad (de 25 a- 64 años de edad y ≥ 65 años de edad). En los adultos con TDM (de todas las edades), se observó un aumento estadísticamente significativo en la frecuencia de incidencia de comportamiento suicida en los pacientes tratados con paroxetina, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con placebo (11/3455 [0.32%] frente a 1/1978 [0.05%]; todos los eventos fueron intentos de suicidio). Sin embargo, en el grupo de pacientes tratados con paroxetina, la mayoría de estos intentos (8 de 11) tuvo lugar en adultos más jóvenes, de 18 a- 30 años de edad. Estos datos sobre TDM sugieren acerca de la posibilidad de que esa mayor frecuencia de incidencia, observada en la población de adultos jóvenes con trastornos psiquiátricos, se extienda más allá de la edad de 24 años.

Es posible que los pacientes deprimidos experimenten un agravamiento de sus síntomas depresivos y/o ideación y comportamiento suicida (tendencias suicidas), independientemente si se encuentran o no bajo tratamiento con medicamentos antidepresivos. El riesgo persiste hasta que se presenta una remisión significativa. La experiencia clínica general existente con todas las terapias antidepresivas indica un posible aumento del riesgo de suicidio en los pacientes que se encuentran en las primeras etapas de recuperación. Es posible que otros trastornos psiquiátricos, para los cuales se prescriba SEROXAT, estén asociados con un aumento en el riesgo de comportamiento suicida y, además, estos trastornos también podrían ser comorbilidades asociadas con algún TDM. Además, los pacientes con antecedentes de comportamiento o pensamientos suicidas, adultos jóvenes y aquellos pacientes que exhiben algún grado significativo de ideación suicida antes de comenzar el tratamiento, se encuentran en un mayor riesgo de experimentar pensamientos o intentos de suicidio. Se debe vigilar a todos los pacientes con el fin de determinar agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y tendencias suicidas durante todo el tratamiento, especialmente al iniciar un ciclo de tratamiento o al momento de realizar cambios en la dosificación, ya sean aumentos o decrementos.

Se debe advertir a los pacientes (y a los que los cuidan) que es necesario establecer una vigilancia para determinar cualquier agravamiento de su enfermedad (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida o pensamientos de autoagresión, así como buscar asesoría médica en forma inmediata, en caso de que se presenten estos síntomas. Se debe reconocer el hecho de que la iniciación

de algunos síntomas, como agitación, acatisia o manía, puede estar relacionada con el estado de la enfermedad subyacente o con la terapia medicamentosa (véanse más adelante Acatisia y Trastorno Maníaco y Bipolar; Efectos Adversos).

Se debe considerar la posibilidad de modificar el régimen terapéutico, incluyendo la posible suspensión de la administración del medicamento, en aquellos pacientes que experimenten un agravamiento clínico (incluyendo el desarrollo de nuevos síntomas) y/o el surgimiento de ideación/comportamiento suicida, especialmente si estos síntomas son severos, de iniciación abrupta, o no eran parte de los síntomas que presentaba el paciente.

Acatisia

En raras ocasiones, se ha asociado el uso de SEROXAT, u otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con el desarrollo de acatisia, la cual se caracteriza por una situación interna de inquietud y agitación psicomotora, como incapacidad de sentarse o estarse quieto, que de ordinario se asocia con molestias subjetivas. Es muy probable que este padecimiento se presente dentro de las primeras semanas de tratamiento.

Síndrome Serotoninérgico/Síndrome Neuroléptico Maligno

En raras ocasiones existe la posibilidad de que se presente un desarrollo de eventos similares al síndrome serotoninérgico, o al síndrome neuroléptico maligno, asociados con el tratamiento con SEROXAT, en particular cuando se administra en combinación con otros fármacos serotoninérgicos o neurolépticos, o ambos. Como estos síndromes pueden dar lugar a trastornos potencialmente mortales, en caso de que se presenten estos eventos (caracterizados por agrupamientos de síntomas, como hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios en el estado mental que incluyen confusión, irritabilidad, agitación extrema que progresa a delirio y coma), debe suspenderse el tratamiento con SEROXAT e iniciarse un tratamiento sintomático de soporte. La formulación SEROXAT no debe emplearse en combinación con precursores de la serotonina (como L-triptofano, oxitriptano), debido al riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico.

Trastorno Maníaco y Bipolar

Existe la posibilidad de que un episodio depresivo grave sea la presentación inicial de un trastorno bipolar. Es de consenso general (aunque no se encuentre establecido en las pruebas controladas) que al tratar un episodio de este tipo con un agente antidepresivo solo, es posible que aumente la probabilidad de precipitación de algún episodio mixto/maníaco en pacientes en riesgo de padecer trastorno bipolar. Antes de iniciar el tratamiento con algún antidepresivo, deben realizarse pruebas adecuadas de detección en los pacientes, con el fin de determinar si se encuentran en riesgo de presentar trastorno bipolar; estas pruebas de detección deben incluir un historial psiquiátrico detallado, incluyendo un historial familiar de suicidios, trastorno bipolar y depresión. Cabe señalar que no se ha aprobado el uso de paroxetina en el tratamiento de la depresión bipolar. Al igual que con todos los agentes antidepresivos, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes con antecedentes de manías.

Tamoxifeno

Algunos estudios han demostrado que el perfil de eficacia del tamoxifeno, cuantificado a través del riesgo de recidiva de/mortalidad por cáncer de mama, podría verse reducido cuando se prescribe concomitantemente con SEROXAT CR, como resultado de la inhibición irreversible que produce la paroxetina en la isoenzima CYP2D6. Este riesgo podría aumentar de manera proporcional con la duración de la coadministración. Cuando se utilice tamoxifeno en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, los médicos que lo prescriban deberán contemplar el uso de un antidepresivo alternativo con poco o nulo efecto inhibitorio de la isoenzima CYP2D6.

Fractura de huesos

Estudios epidemiológicos realizados para evaluar el riesgo de experimentar fracturas de huesos después de la exposición de los pacientes a algunos antidepresivos, incluyendo ISRS, han reportado que existe una asociación con fracturas. El riesgo ocurre durante el tratamiento y alcanza su máximo en las etapas tempranas de la terapia. En el cuidado de los pacientes tratados con SEROXAT CR, se debe contemplar la posibilidad de que experimenten fracturas.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa

El tratamiento con SEROXAT CR debe iniciarse cautelosamente, cuando menos dos semanas después de terminar el tratamiento con inhibidores de la MAO; la dosis de SEROXAT CR debe aumentarse gradualmente hasta lograr una respuesta óptima.

Insuficiencia renal/hepática

Se recomienda tener precaución en aquellos pacientes con insuficiencia renal severa o en los que padecen insuficiencia hepática.

Epilepsia

Como ocurre con otros agentes antidepresivos, la formulación SEROXAT CR debe emplearse con precaución en los pacientes con epilepsia.

Convulsiones

La incidencia general de casos de convulsiones es inferior al 0.1% en los pacientes tratados con paroxetina. Se debe suspender la administración del fármaco en cualquier paciente que desarrolle convulsiones.

Terapia electroconvulsiva (TEC)

Existe poca experiencia clínica concerniente a la administración concurrente de paroxetina y TEC.

Glaucoma

Como ocurre con otros ISRS, la paroxetina puede ocasionar midriasis y debe emplearse con precaución en los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Hiponatremia

En raras ocasiones se han comunicado casos de hiponatremia, predominantemente en las personas de edad avanzada. Por lo general, la hiponatremia revierte al suspenderse la administración de paroxetina.

Hemorragia

Se han comunicado casos de hemorragias en la piel y en las membranas mucosas (incluyendo hemorragia gastrointestinal y ginecológica) después del tratamiento con paroxetina. Por tanto, la paroxetina debe emplearse con precaución en los pacientes bajo tratamiento concomitante con fármacos que representan algún aumento en el riesgo de sufrir hemorragias, así como en pacientes con tendencia conocida a presentar hemorragias, o que padecen trastornos predisponentes.

Trastornos cardíacos

Se deben tomar las precauciones usuales en los pacientes que padecen trastornos cardíacos.

Prolongación del intervalo QT

Se han informado casos de prolongación del intervalo QT, aunque no se ha establecido la causalidad con **SEROXAT CR**. En un estudio de sujetos sanos, la paroxetina administrada en dosis diarias repetidas de hasta 60 mg no prolongó el intervalo QTc.

SEROXAT CR debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT, pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos u otros medicamentos que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT, o aquellos con enfermedades cardíacas preexistentes relevantes.

Para más información véase Contraindicaciones e Interacciones.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con SEROXAT en adultos:

En pruebas clínicas realizadas en adultos, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en un 30% de los pacientes tratados con **SEROXAT**, en comparación con un 20% de los tratados con placebo. La ocurrencia de los síntomas posteriores a la suspensión no es la misma que cuando el fármaco se vuelve adictivo o produce dependencia, como en el caso de las sustancias que producen toxicomanía.

Se han comunicado casos de mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, temblores, confusión, sudoración, cefalea, diarrea. Generalmente estos síntomas son de grado leve a moderado, aunque en algunos pacientes pueden ser de grado severo. De ordinario, se producen dentro de los primeros días posteriores a la suspensión del tratamiento, pero se han producido comunicaciones muy raras de estos síntomas en pacientes que han pasado por alto una dosis, de manera inadvertida. Por lo general, estos síntomas se resuelven espontáneamente dentro de un plazo de dos semanas, aunque en algunos individuos pueden ser más prolongados (dos a tres meses o más). Por tanto, es aconsejable reducir gradualmente la dosificación de

SEROXAT cuando se suspenda el tratamiento por un período de varias semanas o meses, de acuerdo a las necesidades del paciente.

Disfunción sexual

Los ISRS pueden causar síntomas de disfunción sexual (véase Efectos Adversos). Ha habido informes de disfunción sexual prolongada en donde los síntomas han continuado a pesar de suspender los ISRS.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo, galactorrea. Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del ISRS/IRSN.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con **SEROXAT** en niños y adolescentes:

En pruebas clínicas realizadas en niños y adolescentes, los efectos adversos observados al suspender el tratamiento se presentaron en el 32% de los pacientes tratados con **SEROXAT**, en comparación con un 24% de los pacientes tratados con placebo. Los eventos comunicados al suspender el tratamiento con **SEROXAT**, que tuvieron una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y que ocurrieron a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional (incluyendo ideación suicida, intento de suicidio, cambios en el estado de ánimo y llanto), nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal (véase Efectos Adversos).

SEROXAT CR, sólo en tabletas de 12.5 mg

El recubrimiento de la tableta de liberación controlada de 12.5 mg de paroxetina (Opadry amarillo:15B120039) contiene el agente colorante amarillo crepúsculo (FD&C amarillo núm. 6 laca de aluminio), un colorante azoico que puede ocasionar reacciones alérgicas.

EFFECTOS SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MÁQUINAS

La experiencia clínica existente ha demostrado que la terapia con SEROXAT no se asocia con deterioro alguno de las funciones cognoscitivas o psicomotoras. Sin embargo, al igual que con todos los fármacos psicoactivos, se debe advertir a los pacientes sobre su capacidad para conducir automóviles y operar maquinaria.

Aunque la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol, no es aconsejable el uso concomitante de SEROXAT CR y alcohol.

Nuevas reacciones adversas:

Algunos de los efectos adversos que se listan a continuación pueden disminuir en intensidad y frecuencia de ocurrencia al continuar con el tratamiento, por lo que generalmente no conducen a la suspensión de la terapia.

A continuación, se listan los efectos adversos medicamentosos por clase de sistema de órganos y frecuencia de ocurrencia. La frecuencia de ocurrencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), con inclusión de comunicaciones aisladas. Por lo general, las frecuencias de los efectos comunes y no comunes se determinaron a partir de datos globales de seguridad, reunidos de una población de pruebas clínicas de más de 8000 pacientes tratados con SEROXAT CR, y se citan como una incidencia de ocurrencia superior a la del grupo tratado con placebo. Los efectos raros y muy raros se determinaron generalmente a partir de datos posteriores a la comercialización y, además, se refieren a una tasa comunicada más que a una frecuencia verdadera.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

No comunes: hemorragia anormal, predominantemente de la piel y las membranas mucosas.

Muy raros: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo reacciones anafilactoides y angioedema).

Trastornos endocrinos

Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos metabólicos y nutricionales

Comunes: aumentos en las concentraciones de colesterol, disminución del apetito.

Raros: hiponatremia.

Los casos comunicados de hiponatremia han tenido lugar predominantemente en pacientes de edad avanzada y en ocasiones se debe al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos

Comunes: somnolencia, insomnio, agitación, sueño de contenido alterado (incluyendo pesadillas).

No comunes: confusión, alucinaciones.

Raros: reacciones maníacas.

Existe la posibilidad de que estos síntomas se deban a la enfermedad subyacente.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: mareos, temblores, cefalea.

No comunes: trastornos extrapiramidales.

Raros: convulsiones, acatisia, síndrome de piernas inquietas (RLS).

Muy raros: síndrome serotoninérgico (los síntomas pueden incluir agitación, confusión, diaforesis, alucinaciones, hiperreflexia, mioclonía, taquicardia con escalofríos y temblores).

Se han recibido comunicaciones de trastornos extrapiramidales, incluyendo distonía bucofacial, en pacientes que en ocasiones presentan trastornos psicomotores subyacentes, o que se encontraban bajo terapia neuroléptica.

Trastornos oculares

Comunes: visión borrosa.

No comunes: midriasis.

Muy raros: glaucoma agudo

Trastornos cardiacos

No comunes: taquicardia sinusal.

Trastornos vasculares

No comunes: hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Comunes: bostezos.

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: náuseas.

Comunes: estreñimiento, diarrea, vómito, resequedad de la boca.

Muy raros: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares

Raros: elevación en las concentraciones de enzimas hepáticas.

Muy raros: eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia y/o insuficiencia hepática).

Se han producido comunicaciones de elevaciones en las concentraciones de enzimas hepáticas. En muy raras ocasiones, también se han recibido comunicaciones posteriores a la comercialización de eventos hepáticos (como hepatitis, en ocasiones asociada con ictericia o insuficiencia hepática, o con ambos trastornos). Se debe considerar la necesidad de suspender la administración de paroxetina si se presenta alguna elevación prolongada en los resultados de las pruebas de función hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Comunes: Sudoración.

No comunes: exantema.

Muy raros: reacciones adversas cutáneas severas (incluyendo eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), urticaria, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

No comunes: retención urinaria, incontinencia urinaria.

Trastornos mamarios y del aparato reproductor

Muy comunes: disfunción sexual.

Raros: hiperprolactinemia / galactorrea., trastornos menstruales (incluyendo menorragia, metrorragia y amenorrea).

Trastornos generales y en el sitio de administración

Comunes: astenia, aumento del peso corporal.

Muy raros: edema periférico.

Síntomas que se observan al suspender el tratamiento con paroxetina:

Comunes: *mareos*, trastornos sensitivos, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea.

No comunes: agitación, náuseas, temblores, confusión, sudoración, diarrea.

Como ocurre con muchos medicamentos psicoactivos, la suspensión de la terapia con **SEROXAT** (en particular cuando es abrupta) puede ocasionar la aparición de síntomas, como mareos, trastornos sensitivos (incluyendo parestesia, sensaciones de choque eléctrico y acúfenos), trastornos del sueño (incluyendo sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas, cefalea, temblores, confusión, diarrea y sudoración. En la mayoría de los pacientes estos eventos son de grado leve a moderado y de resolución espontánea. Aparentemente, ningún grupo particular de pacientes se encuentra en mayor riesgo de presentar estos síntomas; por tanto, es aconsejable que cuando ya no se requiera el tratamiento con paroxetina, se realice una suspensión gradual de la dosis, disminuyéndola progresivamente.

Efectos Adversos de las Pruebas Clínicas Pediátricas

En las pruebas clínicas pediátricas se comunicaron los siguientes efectos adversos, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando menos el doble que la del placebo: inestabilidad emocional (incluyendo autoagresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio, llanto y fluctuaciones del estado de ánimo), hostilidad, disminución del apetito, temblores, sudoración, hipercinesia y agitación. Los pensamientos suicidas y los intentos de suicidio se observaron principalmente en las pruebas clínicas realizadas en adolescentes con trastorno depresivo mayor. Los casos de hostilidad se presentaron particularmente en niños con trastorno obsesivo compulsivo y, en especial, en menores de 12 años de edad.

En aquellos estudios en los que se empleó un régimen de reducción progresiva de la dosis (reducción de la dosis diaria en 10 mg/día, a intervalos semanales, a una dosis de 10 mg/día administrados durante una semana), los síntomas que se comunicaron durante la fase de reducción progresiva de la dosis, o al suspender el tratamiento con **SEROXAT**, con una frecuencia de ocurrencia de cuando menos un 2% de pacientes y a una tasa de cuando

menos el doble que la del placebo, fueron: inestabilidad emocional, nerviosismo, mareos, náuseas y dolor abdominal.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas y Signos

En la información que se dispone en cuanto a la sobredosificación con SEROXAT, es evidente la existencia de un amplio margen de seguridad.

La experiencia que se tiene con SEROXAT en cuanto a sobredosificación ha indicado que, además de los síntomas mencionados como Efectos Adversos, han surgido comunicaciones de fiebre, cambios en la tensión arterial, contracciones musculares involuntarias, ansiedad y taquicardia.

Por lo general, los pacientes se han recuperado sin experimentar secuelas graves, aún en los casos en que las dosis de hasta 2000 mg se tomaron solas. Ocasionalmente se han comunicado eventos, como coma o cambios en el ECG y, en muy raras ocasiones, algún desenlace fatal, pero por lo general cuando se tomó SEROXAT en forma concomitante con otros fármacos psicotrópicos, con o sin alcohol.

Tratamiento

No se conoce antídoto específico alguno.

El tratamiento debe consistir en aquellas medidas generales que se emplean para tratar una sobredosificación con cualquier agente antidepresivo. Se indica poner en práctica cuidados de soporte, con una vigilancia frecuente de los signos vitales y una observación cuidadosa. El tratamiento de los pacientes debe ser como se indique clínicamente, o como lo recomiende el centro nacional de toxicología, donde esté disponible.

Nuevas interacciones:

Fármacos serotoninérgicos

Como ocurre con otros ISRS, la administración concurrente con fármacos serotoninérgicos puede conducir a una incidencia de efectos asociados con el 5-HT (síndrome serotoninérgico; véanse *Advertencias y Precauciones*). Se recomienda precaución y estrecha supervisión médica cuando se usan fármacos serotoninérgicos (como Ltriptófano, triptanos, tramadol, ISRS, litio, fentanilo y preparaciones de la Hierba de San Juan – *Hypericum perforatum*) en combinación con SEROXAT CR.

El uso concomitante de SEROXAT CR e inhibidores de la MAO (incluyendo linezolida, un antibiótico que es un inhibidor reversible no-selectivo de la MAO y cloruro de metiltioninio (azul de metileno)) está contraindicado.

Pimozida

En un estudio realizado con una dosis baja y simple de pimozida (2 mg), se demostró un aumento en las concentraciones de pimozida al coadministrarse con paroxetina. Esto se explica por las propiedades inhibitorias conocidas que tiene la paroxetina sobre la CYP2D6. Se contraindica el uso concomitante de pimozida y SEROXAT CR en tabletas, debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida y a su conocida capacidad de prolongar el intervalo QT.

Enzimas metabolizadoras de fármacos

El metabolismo y la farmacocinética de la paroxetina pueden verse afectados por la inducción o inhibición de las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Cuando la paroxetina se administra concurrentemente con algún inhibidor conocido de las enzimas metabolizadoras de fármacos, debe considerarse la administración de dosis que se encuentren en el límite inferior del intervalo.

No se considera necesario realizar algún ajuste inicial en la dosificación al administrar el fármaco de manera concurrente con inductores conocidos de las enzimas metabolizadoras de fármacos (p.ej., carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína). Cualquier ajuste subsiguiente de la dosificación debe guiarse por el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Fosamprenavir/ritonavir: La administración concurrente de fosamprenavir/ritonavir con paroxetina disminuye significativamente las concentraciones plasmáticas de paroxetina. Cualquier ajuste de la dosificación debe realizarse monitoreando el efecto clínico (tolerabilidad y eficacia).

Prociclidina: La administración diaria de paroxetina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas de prociclidina. Si se observan efectos anticolinérgicos, debe hacerse una reducción en la dosificación de prociclidina.

Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio. La administración concomitante no parece mostrar efecto alguno en el perfil farmacocinético/farmacodinámico en los pacientes epilépticos.

Bloqueadores Neuromusculares

Los ISRS pueden reducir la actividad plasmática de la colinesterasa resultando en una prolongación del efecto bloqueador neuromuscular de mivacuronio y suxametonio.

Potencia inhibidora de la CYP2D6 de la paroxetina

Como sucede con otros agentes antidepresivos, incluyendo otros ISRS, la paroxetina inhibe la enzima CYP2D6 del citocromo P450 hepático. La inhibición de la CYP2D6 puede conducir a un aumento en las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados concurrentemente, que se metabolizan por esta enzima. Entre estos se incluyen ciertos antidepresivos tricíclicos (p.ej. amitriptilina, nortriptilina, Imipramina y desipramina), neurolépticos derivados de la fenotiazina (p.ej., perfenazina y tioridazina, véase

Contraindicaciones), risperidona, atomoxetina, ciertos antiarrítmicos tipo 1c (p.ej., propafenona y flecainida) y metoprolol.

El tamoxifeno tiene un importante metabolito activo, el endoxifeno, el cual es producido por la isoenzima CYP2D6 y contribuye significativamente al perfil de eficacia del tamoxifeno. La inhibición irreversible de la isoenzima CYP2D6 por parte de la paroxetina conduce a una reducción en las concentraciones plasmáticas de endoxifeno

CYP3A4

Un estudio de interacciones *in vivo*, que incluyó la coadministración de paroxetina y terfenadina, un sustrato del citocromo CYP3A4, bajo condiciones de estado estacionario, no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética de la terfenadina. Un estudio similar de interacciones *in vivo* no reveló efecto alguno de la paroxetina sobre la farmacocinética del alprazolam, ni viceversa. No sería de esperarse que la administración concurrente de paroxetina con terfenadina, alprazolam y otros fármacos que sean sustratos de la CYP3A4, ocasionara algún riesgo.

Medicamentos que afectan el pH gástrico

Los estudios clínicos han mostrado que la absorción y la farmacocinética de la paroxetina no se ven afectadas, o sólo se afectan marginalmente (es decir, a un nivel que no justifica cambio alguno en el régimen de dosificación) por:

- alimentos
- antiácidos
- digoxina
- propranolol
- alcohol: la paroxetina no aumenta el deterioro de las habilidades mentales y psicomotoras ocasionado por el alcohol; no obstante, no es aconsejable el uso concomitante de **SEROXAT** y alcohol.

Con respecto a la información para prescribir e inserto Versión GDS 50 / IPI 29 del 09 de septiembre de 2024, la Sala encuentra que las indicaciones no corresponden con las aprobadas para el producto de la referencia; sin embargo, considera que los siguientes textos son pertinentes:

Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social:

No se ha evaluado la eficacia de la formulación SEROXAT CR en tabletas en el tratamiento a largo plazo del Trastorno de Ansiedad Social/Fobia Social.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad)

Todas las indicaciones:

El uso de la formulación SEROXAT CR no se indica en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

La eficacia de la formulación SEROXAT CR en tabletas no ha sido estudiada en niños o adolescentes menores de 18 años de edad; sin embargo, los estudios clínicos controlados,

realizados con la formulación SEROXAT IR (liberación inmediata) en tabletas, en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor, no han podido demostrar eficacia, por lo que no respaldan el uso de SEROXAT en el tratamiento de la depresión en esta población.

En consecuencia, recomienda unificar las indicaciones para paroxetina tableta de liberación prolongada así:

Indicaciones:

Paroxetina está indicada en **adultos** para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia
- Síndrome disfórico premenstrual
- Trastorno de ansiedad social / fobia social: No se ha evaluado la eficacia de la formulación paroxetina tableta de liberación prolongada en el tratamiento a largo plazo del trastorno de ansiedad social/fobia social.

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, ya que en ensayos clínicos controlados se ha observado un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad con el uso de paroxetina. Además, en estos ensayos la eficacia no ha sido demostrada adecuadamente.

La Sala recomienda unificar las indicaciones para paroxetina en formas de liberación no modificada así:

Indicaciones:

Paroxetina está indicada en **adultos** para el tratamiento de:

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno de pánico con o sin agorafobia
- Síndrome disfórico premenstrual
- Trastorno de ansiedad social / fobia social.

No se debe utilizar paroxetina para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años, ya que en ensayos clínicos controlados se ha observado un aumento del riesgo de comportamiento suicida y hostilidad con el uso de paroxetina. Además, en estos ensayos la eficacia no ha sido demostrada adecuadamente.

Por lo tanto, el interesado debe realizar el trámite correspondiente y ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

Finalmente, la Sala informa que el concepto sobre las indicaciones aplica para todos los medicamentos que tengan como principio activo paroxetina.

La Sala encuentra que el interesado incluye los textos recomendados en el llamado a revisión de oficio emitido mediante Resolución No. 2021047960 de 26 de octubre de 2021,

por tanto, recomienda dar por concluido dicho llamado para el medicamento de la referencia.

3.1.9.8 CIALIS® 5 MG

Expediente : 20007296
Radicado : 20251073049
Fecha : 25/03/2025
Interesado : ELI LILLY AND COMPANY

Composición: Cada tableta contiene 5 mg de tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIALIS® está indicado para el tratamiento de la disfunción eréctil. Para que CIALIS® sea efectivo es necesaria la estimulación sexual. No está indicado en mujeres.

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, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022:

- Modificación de dosificación / posología
- Inserto e IPP Versión CDS12OCT17 PTC v.1.0 del 19Feb25, allegado mediante radicado No. 20251073049

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251073049 el interesado solicita, de acuerdo con el Decreto 334 de 2022, modificación de dosificación / posología y aprobación de inserto e IPP Versión CDS12OCT17 PTC v.1.0 del 19Feb25, allegados mediante Radicado No. 20251073049, para tadalafilo tabletas de 5 mg (Cialis®), el cual tiene aprobadas indicaciones en disfunción eréctil e hiperplasia prostática en hombres adultos.

La modificación de dosificación / posología está relacionado con la adición de la dosificación para hiperplasia prostática benigna, indicación aprobada en el Acta No. 30 de 2012 SEMPB numeral 3.3.1.

La Sala recomienda aprobar como lo solicita el interesado con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Disfunción eréctil en hombres adultos

En general, la dosis recomendada es de 10 mg (dos comprimidos de 5 mg) tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual.

La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día.

Tadalafilo de 10 y 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo.

En pacientes que prevean un uso frecuente de CIALIS® (es decir, por lo menos dos veces por semana) puede ser adecuado el uso diario de las dosis más bajas de CIALIS®, teniendo en cuenta tanto la elección del paciente como el juicio clínico del médico.

En estos pacientes la dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis puede ser reducida a 2,5 mg una vez al día, dependiendo de la tolerabilidad del paciente.

Debe reevaluarse periódicamente la idoneidad del uso continuado de este régimen de administración diaria.

Hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos

La dosis recomendada es de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora, con o sin alimentos. La dosis recomendada para hombres adultos que estén siendo tratados tanto para la hiperplasia benigna de próstata como para la disfunción eréctil es también de 5 mg tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora. Aquellos pacientes que no puedan tolerar tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata deben considerar una alternativa terapéutica, ya que no se ha demostrado la eficacia de tadalafilo 2,5 mg para el tratamiento de la hiperplasia.

Poblaciones especiales

Hombres de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Hombres con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis máxima recomendada es de 10 mg. En pacientes con insuficiencia renal grave, no se recomienda la administración diaria de tadalafilo 5 mg para el tratamiento de la disfunción eréctil o de la hiperplasia benigna de próstata.

Hombres con insuficiencia hepática

La dosis recomendada para el tratamiento de la disfunción eréctil con CIALIS® a demanda es de 10 mg tomados antes de la relación sexual prevista, con o sin alimentos. Existen datos clínicos limitados acerca de la seguridad de CIALIS® en pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child- Pugh grado C). En caso de prescribirse en este grupo de pacientes, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente. No existen datos disponibles sobre la administración de dosis de tadalafilo superiores a 10 mg en pacientes con insuficiencia hepática.

No se ha estudiado el régimen de administración diaria de CIALIS® para el tratamiento tanto de la disfunción eréctil como de la hiperplasia benigna de próstata en pacientes con insuficiencia hepática, por lo tanto, en caso de prescribirse, el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Hombres diabéticos

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes diabéticos.

Población pediátrica

No existe una recomendación de uso específica para CIALIS® en la población pediátrica en relación al tratamiento de la disfunción eréctil.

Forma de administración

CIALIS® está disponible en comprimidos recubiertos de 5 y 20 mg para administración por vía oral

Adicionalmente, la Sala se permite aclarar que las indicaciones de los medicamentos que contengan como principio activo tadalafilo son:

- **Tadalafilo 5 mg**
 - Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesaria la estimulación sexual. El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.
 - Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata en hombres adultos.
- **Tadalafilo 10 mg**
 - Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesaria la estimulación sexual. El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.
- **Tadalafilo 20 mg**

- Tratamiento de la disfunción eréctil en hombres adultos. Para que tadalafilo sea efectivo en el tratamiento de la disfunción eréctil, es necesaria la estimulación sexual. El uso de tadalafilo no está indicado en mujeres.
- Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) grupo 1 y clase funcional II y III de la clasificación de la OMS en pacientes adultos.

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

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 HIDROXIZINA CLORHIDRATO 100 MG/2 ML

Expediente : 20219373
Radicado : 20211291912 / 20221222086
Fecha : 22/12/2021
Interesado : LABORATORIOS RYAN DE COLOMBIA S.A.S / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo Registros Sanitarios de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada 2 ml de solución contienen 100 mg de hidroxizina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el producto Hidroxizina clorhidrato 100 mg/2 ml solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo hidroxizina clorhidrato, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada 2 ml de solución contienen 100 mg de hidroxizina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Antihistamínico de tipo Anti-H1, útil en el manejo sintomático de afecciones alérgicas tales como:

- síntomas nasales y oculares de la rinitis alérgica estacional y perenne.
- síntomas de urticaria.

La vía intramuscular solo se recomienda, de manera transitoria cuando no sea posible la vía oral.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a la cetirizina, a otros derivados de la piperazina, a la aminofilina, a la etilendiamina o, a alguno de los excipientes mencionados.
- Pacientes con porfiria.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con una prolongación del intervalo QT congénito o adquirido.
- Pacientes con factores de riesgo predisponentes para la prolongación del intervalo QT (por ej. Enfermedad cardiovascular preexistente, historia familiar de muerte súbita, alteraciones del balance electrolítico como hipomagnesemia e hipokaliemia, bradicardia significativa y uso concomitante de medicamentos con potencial reconocido para producir prolongación del intervalo QT del electrocardiograma o torsade de pointes).

Precauciones y advertencias:

No se recomienda utilizar hidroxicina en pacientes de edad avanzada. En caso de que se requiera su uso en este tipo de pacientes, la dosis máxima diaria no debe superar los 50 mg.

Se debe administrar hidroxicina en la dosis eficaz más baja y durante el menor tiempo posible. Las dosis máximas diarias no deben superar:

- En adultos: 100 mg/día

- En niños de hasta 40 kg de peso: 2 mg/kg/día

Se debe informar a los pacientes que contacten a su médico tratante si durante el tratamiento con hidroxicina experimentan síntomas como síncope, taquicardia, palpitaciones o disnea.

Deberá tenerse especial precaución cuando se administre hidroxicina junto a otros medicamentos con capacidad para producir hipokalemia y/o bradicardia.

Efectos cardiovasculares

Hidroxicina se ha asociado con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma.

Durante la vigilancia post-comercialización, ha habido casos de prolongación del intervalo QT y *Torsade de Pointes* en pacientes que estaban tomando Hidroxicina. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo, alteraciones electrolíticas y tratamientos concomitantes que pudieron haber contribuido. Se debe utilizar la menor dosis de hidroxicina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Se debe tener precaución en pacientes con susceptibilidad a las arritmias cardíacas, desequilibrio electrolítico (hipopotasemia, hipomagnesemia), con enfermedad cardíaca preexistente, o que son tratados de forma concomitante con un fármaco potencialmente arritmogénico. En estos pacientes se debe considerar el uso de tratamientos alternativos.

Si aparecen signos o síntomas que puedan estar asociados con arritmia cardíaca, se debe interrumpir el tratamiento con hidroxicina, y los pacientes deben buscar atención médica inmediata. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier síntoma cardíaco.

Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática. La función hepática debe ser controlada en pacientes con insuficiencia hepática que reciben regularmente hidroxicina.

Pacientes con insuficiencia renal

Hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa y la dosis debe ser reducida.

Pacientes de edad avanzada

No se recomienda utilizar hidroxicina en pacientes de edad avanzada, debido a una disminución de la eliminación de hidroxicina en esta población en comparación con los adultos y el mayor riesgo de reacciones adversas (por ejemplo, efectos anticolinérgicos).

Debido a sus potenciales efectos anticolinérgicos, hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes que sufren de glaucoma, obstrucción del tracto urinario, disminución de la motilidad gastrointestinal, miastenia grave o demencia.

Hidroxicina debe administrarse con precaución en pacientes con un riesgo elevado de convulsiones.

Los niños más pequeños son más susceptibles de desarrollar efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central. Se han notificado con más frecuencia convulsiones en niños que en adultos.

Puede ser requerido un ajuste de la dosis si hidroxicina se utiliza concomitantemente con otros fármacos depresores del sistema nervioso central o fármacos con propiedades anticolinérgicas.

Se debe evitar el uso concomitante de hidroxicina con alcohol.

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de realizar una prueba de alergia o una prueba de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas.

Se puede producir sequedad de boca con dosis altas, por lo que los pacientes deben de ser informados de este riesgo y mantener una buena higiene bucal y dental. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de efectos cerebrovasculares en ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo con ciertos neurolépticos atípicos en pacientes con demencia. Se desconoce el mecanismo de base de este aumento del riesgo. No se puede descartar un aumento del riesgo con otros neurolépticos y en otras poblaciones de pacientes. Por lo tanto, la hidroxicina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo para el accidente cerebrovascular.

Advertencia de excipientes: El producto contiene alcohol bencílico, por tanto, no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

No hay datos fiables sobre el uso de hidroxicina en mujeres embarazadas. La hidroxicina cruza la barrera placentaria alcanzando una concentración fetal superior a la materna. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción. Por ello, hidroxicina está contraindicada durante el embarazo.

En neonatos cuyas madres recibieron hidroxicina al final del embarazo y/o el parto, se observaron las siguientes reacciones inmediatamente después del parto o al cabo de pocas horas de nacer: hipotonía, trastornos del movimiento incluyendo síntomas extrapiramidales, movimientos clónicos, depresión del SNC, condiciones de hipoxia neonatal o retención urinaria.

Lactancia

Cetirizina, el principal metabolito de hidroxicina, se excreta en la leche materna. Aunque no se han realizado estudios formales sobre la excreción de hidroxicina en la leche materna, se han observado efectos adversos graves en recién nacidos/lactantes alimentados con leche materna de madres tratadas con hidroxicina. Hidroxicina está por tanto contraindicada durante la lactancia. En caso de ser necesaria una terapia con hidroxicina debe suspenderse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Hidroxicina puede afectar a la capacidad de reacción y de concentración. Los pacientes deben ser advertidos de esta posibilidad y prevenidos en contra de conducir un vehículo o manejar maquinaria. Debe evitarse el uso concomitante de hidroxicina con alcohol u otros fármacos sedantes, ya que agrava estos efectos.

Dosificación y grupo etario:

Se debe administrar la menor dosis de hidroxicina que resulte eficaz y durante el menor tiempo posible.

Adultos: administrar 25 mg por vía intramuscular cada 6 a 8 horas.

La dosis máxima no debe superar 100 mg por día.

En los ancianos, la dosis diaria máxima es de 50 mg al día.

En insuficiencia hepática o renal grave: se recomienda reducir la dosis a la mitad.

Ajuste de la dosis

Población pediátrica

Hidroxicina no se debe utilizar en pacientes pediátricos menores de 6 años.

En niños de 6 a 12 años administrar 0.8 a 1.1 mg/kg/día dosis única.

La dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis determinada de acuerdo con la respuesta del paciente al tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se debe administrar la mitad de la dosis recomendada debido a su acción prolongada. En el tratamiento de pacientes de edad avanzada se debe de elegir la dosis más baja posible. En pacientes de edad avanzada, la dosis máxima diaria es 50 mg/día. Los resultados y la necesidad de tratamiento se deben evaluar de forma continua.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave se reducirá la dosis debido a que disminuye la excreción del metabolito cetirizina.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, y se debe de considerar una reducción de la dosis a la mitad.

Forma de administración:

Al igual que con todas las preparaciones intramusculares, la solución intramuscular de clorhidrato de hidroxicina debe inyectarse bien dentro del cuerpo de un músculo relativamente grande. La inyección subcutánea inadvertida puede provocar un daño tisular significativo.

Adultos: El sitio preferido es el cuadrante superior externo de la nalga (es decir, el glúteo mayor) o el muslo lateral medio.

Niños: Se recomienda que las inyecciones intramusculares se administren preferiblemente en los músculos mediolaterales del muslo. En bebés y niños pequeños, la periferia del cuadrante superior externo de la región glútea debe usarse solo cuando sea necesario, como en pacientes quemados, para minimizar la posibilidad de daño al nervio ciático.

El área del deltoides debe usarse solo si está bien desarrollada, como en ciertos adultos y niños mayores, y solo con precaución para evitar una lesión del nervio radial. Las inyecciones intramusculares no deben aplicarse en el tercio inferior y medio de la parte superior del brazo. Al igual que con todas las inyecciones intramusculares, la aspiración es necesaria para ayudar a evitar una inyección accidental en un vaso sanguíneo.

Vía de administración:

Vía intramuscular.

Interacciones:

Asociaciones contraindicadas:

La administración conjunta de hidroxicina con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o inducen Torsade de Pointes, como por ej. antiarrítmicos clase IA (ej. quinidina, disopiramida) y clase III (ej. amiodarona, sotalol), algunos antihistamínicos, algunos antipsicóticos (ej. haloperidol), algunos antidepresivos (ej. citalopram, escitalopram), algunos fármacos antimaláricos (ej. mefloquina), algunos antibióticos (ej. eritromicina, levofloxacino, moxifloxacino), algunos agentes antifúngicos (ej. pentamidina), algunos medicamentos gastrointestinales (ej. prucaloprida), algunos medicamentos utilizados para el cáncer (ej. toremifeno, vandetanib), o metadona, aumenta el riesgo de arritmia cardíaca. Por tanto, estas combinaciones están contraindicadas.

Asociaciones no recomendadas:

Betahistina y fármacos anticolinesterásicos Hidroxicina antagoniza los efectos de la betahistina y de los fármacos anticolinesterásicos.

Pruebas de alergia

El tratamiento debe interrumpirse al menos 5 días antes de las pruebas de alergia o de provocación bronquial con metacolina, para evitar efectos sobre los resultados de las pruebas.

Inhibidores de la MAO Se debe evitar la administración simultánea de hidroxicina con inhibidores de la monoamino oxidasa

Asociaciones que requieren precauciones de uso:

Bradicardia y fármacos inductores de hipopotasemia

Se debe tener precaución con medicamentos con capacidad para producir hipopotasemia y bradicardia

Depresores del SNC

Se debe informar a los pacientes de que hidroxicina puede potenciar los efectos de los depresores del SNC o de principios activos que tienen propiedades anticolinérgicas. La dosis deberá adaptarse en cada paciente.

Alcohol

El alcohol potencia los efectos de hidroxicina.

Adrenalina

La hidroxicina contrarresta la acción presora de la adrenalina.

Fenitoína

En ratas, hidroxicina antagoniza la acción anticonvulsivante de la fenitoína.

Cimetidina

La administración de 600 mg de cimetidina dos veces al día ha mostrado un incremento de la concentración plasmática de hidroxicina del 36 % y una disminución del pico de concentración del metabolito cetirizina del 20 %

Sustratos de CYP2D6

La hidroxicina es un inhibidor del citocromo CYP2D6 (K_i : 3,9 μ M; 1,7 μ g/ml) y a dosis elevadas puede provocar interacciones farmacológicas con sustratos del CYP2D6:

- **Beta-bloqueantes (metoprolol, propafenona, timolol)**
- **ISRS (fluoxetina, fluvoxamina)**
- **antidepresivos (amitriptilina, clomipramina, desipramina, duloxetina, /imipramina, paroxetina, venlafaxina)**
- **antipsicóticos (aripiprazol, haloperidol, risperidona, tioridazina),**
- **codeína, dextrometorfano, flecainida, mexiletina, ondansetron, tamoxifeno, el tramadol.**

UDP-glucuronil transferasa y citocromo P450

Es poco probable que la hidroxicina interfiera con el metabolismo de los fármacos que son sustratos del citocromo P450 2C9, 2C19 y 3A4 y UDP-glucuronil transferasas.

Inhibidores de CYP3A4/5

La hidroxicina se metaboliza por el alcohol deshidrogenasa y CYP3A4/5 por lo que se puede esperar un aumento de las concentraciones plasmáticas de hidroxicina cuando la hidroxicina se administra conjuntamente con principios activos que se conoce que son potentes inhibidores de estas enzimas. Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A4/5 son telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol y ciertos inhibidores de la proteasa del VIH, incluyendo atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir y ejemplos de inhibidores potentes del alcohol deshidrogenasa son disulfiram y metronidazol. No se espera interacción con sustratos del CYP3A4/5 e Hidroxicina.

Diuréticos tiazídicos

Se debe evitar el uso simultáneo de principios activos que pueden causar alteraciones electrolíticas, como los diuréticos tiazídicos (hipopotasemia), ya que aumentan el riesgo de arritmias malignas.

La acción potenciadora de la hidroxicina debe considerarse cuando el medicamento se utilice en conjunción con depresores del sistema nervioso central, como narcóticos, barbitúricos y alcohol. La atropina y otros alcaloides de belladona no se ven afectados por el fármaco.

Reacciones adversas:

La reacción adversa más común de los antihistamínicos sedantes es depresión del SNC. Los efectos varían desde una ligera somnolencia a sueño profundo, e incluyen cansancio, mareos y falta de coordinación. En ocasiones puede ocurrir estimulación paradójica, especialmente en dosis altas y en niños y pacientes de edad avanzada. Si se producen efectos sedantes, pueden disminuir después de unos pocos días de tratamiento. Otros efectos adversos comunes incluyen actividad anticolinérgica, reacciones de hipersensibilidad, dolor de cabeza, deterioro psicomotor y efectos antimuscarínicos.

A. Ensayos clínicos

Administración oral de hidroxicina: La siguiente tabla muestra las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo en un porcentaje de al menos 1% de hidroxicina. Los ensayos incluyeron 735 pacientes que recibieron hidroxicina hasta 50 mg al día y 630 pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas (PT)	% de Reacciones adversas de Hidroxicina	% de Reacciones adversas de Placebo
Somnolencia	13,74	2,70
Cefalea	1,63	1,90
Fatiga	1,36	0,63
Sequedad de boca	1,22	0,63

B. Experiencia post-marketing

La siguiente tabla enumera, por clasificación órgano sistema y frecuencia, las reacciones adversas durante la comercialización del medicamento.

Las frecuencias se han estimado según las siguientes definiciones:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo:

No conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: reacciones de hipersensibilidad.
Muy rara: shock anafiláctico.

Trastornos psiquiátricos:
Poco frecuente: agitación, confusión.
Rara: desorientación, alucinaciones.
No conocida: agresión, depresión, tics

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuente: sedación.
Poco frecuente: mareo, insomnio, temblor.
Rara: convulsiones, discinesia.
No conocida: distonía, parestesia

Trastornos oculares:
Rara: alteraciones en la acomodación, visión borrosa.
No conocida: crisis oculógira

Trastornos cardíacos:
Rara: paro cardíaco, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular
No conocida: arritmias ventriculares (ej. Torsade de Pointes), prolongación del intervalo QT.

Trastornos vasculares:
Rara: Hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Muy rara: broncoespasmo.

Trastornos gastrointestinales:
Poco frecuente: náuseas.
Rara: estreñimiento, vómitos.
No conocida: diarrea

Trastornos hepatobiliares:
Rara: pruebas de la función hepática anormal.
No conocida: hepatitis

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:
Rara: prurito, eritema, erupción papular, urticaria, dermatitis

Muy rara: angioedema, aumento de la sudoración, exantema fijo medicamentoso, pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson

Trastornos renales y urinarios:

Rara: retención urinaria.

No conocida: disuria, enuresis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuente: malestar, pirexia.

No conocida: astenia, edema

Exploraciones complementarias:

No conocida: aumento de peso

El tratamiento con neurolépticos puede causar la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas. Durante el tratamiento con estos fármacos se han notificado casos de muerte súbita que pueden tener causas cardíacas.

Población pediátrica y de edad avanzada

Los niños y los pacientes de edad avanzada son más susceptibles a los efectos adversos.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

3.1.13.2 CLORURO DE MIVACURIO 10 MG/5 ML

Expediente : 20244843

Radicado : 20221284167

Fecha : 30/12/2022

Interesado : Aspen Labs S.A. de C.V. / Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Grupo Registros Sanitarios de Síntesis Química de Fabricación Nacional

Composición: Cada ml de solución contiene 2 mg de cloruro de mivacurio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica para el producto cloruro de mivacurio 10 mg/5 ml solución inyectable

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora indica que, la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo cloruro de mivacurio, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada ml de solución contiene 2 mg de cloruro de mivacurio

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica en adultos y niños a partir de 2 años durante cirugía o ventilación mecánica.

Esta formulación no contiene preservantes antimicrobianos y está destinada al uso para un único paciente.

Contraindicaciones:

Cloruro de mivacurio no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al mivacurio o a sus excipientes.

Cloruro de mivacurio está contraindicado en pacientes homocigotos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática.

Precauciones y advertencias:

Al igual que todos los agentes bloqueadores neuromusculares, Cloruro de mivacurio paraliza los músculos respiratorios, así como otros músculos esqueléticos, pero sin efecto en el estado de consciencia. Cloruro de mivacurio debe administrarse sólo por o bajo la supervisión de un anestesiólogo experimentado y en instalaciones adecuadas para la intubación endotraqueal y ventilación artificial.

Después de utilizar Cloruro de mivacurio, puede ocurrir un bloqueo neuromuscular intensificado y por períodos prolongados como resultado de la reducción en la actividad de la colinesterasa plasmática, en los siguientes estados o condiciones patológicas:

- Variación fisiológica, como en el embarazo y el puerperio.
- Anormalidades en la colinesterasa plasmática que son determinadas genéticamente.
- Tétanos generalizado y severo, tuberculosis y otras infecciones severas o crónicas.
- Enfermedad debilitante crónica, malignidad, anemia crónica y desnutrición.
- Mixedema y colagenopatías.
- Cardiopatía descompensada.
- Úlcera péptica.

- Quemaduras.
- Insuficiencia hepática en etapa terminal.
- Insuficiencia renal aguda, crónica o en etapa terminal.
- Yatrogénico: después del intercambio plasmático, plasmaféresis, derivación cardiopulmonar y como resultado de la terapia medicamentosa concomitante.

Al igual que con suxametonio/succinilcolina, los pacientes homocigotos al gen atípico de la colinesterasa plasmática (1 en 2500 pacientes) son extremadamente sensibles al efecto bloqueador neuromuscular de mivacurio. En tres de estos pacientes adultos, una pequeña dosis de Cloruro de mivacurio 0,03 mg/kg (aproximadamente la ED₁₀₋₂₀ en pacientes genotípicamente normales), produjo un bloqueo neuromuscular completo por 26 a 128 minutos.

En pacientes heterocigóticos para el gen de la colinesterasa plasmática atípica, la duración clínicamente eficaz del bloqueo producido por 0,15mg/kg de Cloruro de mivacurio es aproximadamente 10 minutos mayor que en los pacientes control.

Una vez que ha empezado la recuperación espontánea, el bloqueo neuromuscular en estos pacientes se ha antagonizado con dosis convencionales de neostigmina.

Los pacientes con quemaduras pueden desarrollar resistencia a los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y requerir dosis más altas. Sin embargo, estos pacientes también pueden tener una reducción de la actividad de la colinesterasa plasmática, requiriendo una reducción en la dosis. Por consiguiente, a los pacientes con quemaduras se les debe aplicar una dosis de prueba de 0.015 a 0.020 mg/kg de Cloruro de mivacurio seguida de una dosis apropiada guiada por monitoreo de bloqueo con un estimulador del nervio.

Se debe tener precaución al administrar Cloruro de mivacurio a pacientes con historia que sugiera una sensibilidad incrementada a los efectos de la histamina, por ejemplo, asma. Si el Cloruro de mivacurio es usado en este grupo de pacientes deberá ser administrado en un período mayor a 60 segundos.

Se ha reportado una tasa elevada de sensibilidad cruzada (mayor a 50%) entre agentes bloqueadores neuromusculares.

Por lo tanto, cuando sea posible, antes de administrar mivacurio, debe excluirse la hipersensibilidad a otros agentes bloqueantes neuromusculares. Mivacurio solo debe usarse cuando sea absolutamente esencial en pacientes susceptibles. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad bajo anestesia general deben someterse posteriormente a pruebas de hipersensibilidad a otros bloqueadores neuromusculares.

Cloruro de mivacurio debe ser administrado por un período de 60 segundos a pacientes que puedan ser usualmente sensibles a caídas en la presión arterial, por ejemplo, aquellos que son hipovolémicos.

En adultos, dosis de Cloruro de mivacurio mayores o iguales a 0.2 mg/kg (mayores de o iguales a 3x ED95) se han asociado con la liberación de histamina cuando se administra por inyección i.v. rápida. De cualquier manera, la administración lenta de la dosis de Cloruro de mivacurio de 0.2 mg/kg y la administración fraccionada de la dosis de Cloruro de mivacurio de 0.25 mg/kg minimiza los efectos cardiovasculares de estas dosis. La seguridad cardiovascular no parece estar comprometida en niños a los que se les da una inyección i.v. rápida de 0,2 mg/kg en estudios clínicos.

No se recomienda el uso en recién nacidos y lactantes menores de 2 meses debido a los datos limitados.

Cloruro de mivacurio no tiene propiedades bloqueadoras en nervios vagales o ganglionares significativas en los rangos de dosis recomendadas. Las dosis recomendadas de Cloruro de mivacurio consecuentemente no tienen efectos clínicamente significativos en el ritmo cardiaco y no actuará en contra de la bradicardia producida por muchos agentes anestésicos o por estimulación vagal durante la cirugía.

Al igual que con otros agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes, se puede esperar una sensibilidad incrementada al mivacurio en pacientes con miastenia gravis u otras formas de enfermedad neuromuscular y pacientes caquécticos. Anormalidades severas ácido-base o electrolíticas pueden incrementar o reducir la sensibilidad al mivacurio.

La solución de mivacurio es ácida (pH 4,5 aproximadamente) y no deberá ser mezclado en la misma jeringa o administrado simultáneamente a través de la misma aguja con soluciones altamente alcalinas (por ejemplo, soluciones de barbiturato). Se ha mostrado que es compatible con algunos medicamentos peri-operatorios cuyas presentaciones son soluciones ácidas, por ejemplo, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, droperidol y midazolam. Cuando se administran otros agentes anestésicos a través de la misma aguja o cánula que la usada para Cloruro de mivacurio, y cuya compatibilidad no ha sido demostrada, se recomienda que cada fármaco sea inyectado con solución salina fisiológica.

Estudios en hipertermia maligna en cerdos susceptibles indicaron que el mivacurio no desencadena este síndrome. Cloruro de mivacurio no ha sido estudiado en pacientes susceptibles a hipertermia maligna.

No hay datos disponibles sobre el uso a largo plazo de Cloruro de mivacurio en pacientes sometidos a ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos.

Reversión del bloqueo neuromuscular: Como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, la evidencia de recuperación espontánea debe ser observada antes de la administración de agentes de reversión (por ejemplo, neostigmina). Es muy

recomendable el uso de un estimulador nervioso periférico para evaluar la recuperación antes de y enseguida de la reversión del bloqueo neuromuscular.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Teratogenicidad:

Los estudios en animales han indicado que mivacurio no tiene efectos adversos en el desarrollo fetal.

Fertilidad

No se han efectuado estudios de fertilidad.

Embarazo:

No existe información sobre el uso de Cloruro de mivacurio durante el embarazo, por lo tanto, Cloruro de mivacurio no debería ser usado durante el embarazo, a menos que los beneficios clínicos esperados para la madre excedan cualquier riesgo potencial para el feto.

Los niveles de colinesterasa plasmática disminuyen durante el embarazo. El mivacurio se ha usado para mantener un bloqueo neuromuscular durante la cesárea, pero debido a los niveles reducidos de colinesterasa plasmática, fueron necesarios ajustes en la dosis de la velocidad de infusión. Una reducción posterior en la velocidad de infusión también puede ser requerida durante la cesárea en pacientes pre-tratadas con sulfato de magnesio debido a los efectos de potencialización del magnesio.

Lactancia

Se desconoce si el mivacurio es excretado en la leche humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Esta precaución no es pertinente al uso de Cloruro de mivacurio. Cloruro de mivacurio siempre será utilizado en combinación con algún anestésico general y, por lo tanto, se aplican las precauciones ordinarias relacionadas con el desempeño de tareas después de una anestesia general.

Interacciones:

El bloqueo neuromuscular producido por Cloruro de mivacurio puede ser potenciado por el uso concomitante de anestésicos de inhalación tales como enflurano, isoflurano, sevoflurano y halotano.

Cloruro de mivacurio ha sido administrado sin riesgo enseguida de una intubación traqueal facilitada con succinilcolina. Debe ser observada la evidencia de recuperación espontánea del succinilcolina antes de la administración de Cloruro de mivacurio.

Al igual que con todos los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, la magnitud y/o la duración de un bloqueo neuromuscular no despolarizante puede ser

incrementado y los requerimientos de infusión pueden ser reducidos como resultado de la interacción con:

- **Antibióticos**, incluyendo los aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicinas, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina
- **Medicamentos antiarrítmicos**: propanolol, bloqueadores del canal de calcio, lidocaína, procainamida y quinidina
- **Diuréticos**: furosemida y posiblemente tiazidas, manitol y acetazolamida.
- **Sales de magnesio.**
- **Cetamina.**
- **Sales de litio.**
- **Medicamentos bloqueadores de ganglios**: trimetafán, hexametonio.

Los medicamentos que puedan reducir la actividad de la colinesterasa plasmática también pueden prolongar la acción bloqueadora neuromuscular de Cloruro de mivacurio. Estos incluyen medicamentos antimicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, yoduro de ecotipato, pancuronio, organofosforados, anticolinesterasas, ciertas hormonas, bambuterol e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Rara vez, ciertos medicamentos pueden agravar o desenmascarar miastenia gravis latente o realmente inducir un síndrome miasténico; la sensibilidad aumentada a Cloruro de mivacurio sería consecuente sobre tal desarrollo. Tales medicamentos incluyen varios antibióticos, β -bloqueadores (propanolol, oxprenolol), medicamentos antiarrítmicos (procainamida, quinidina), medicamentos antirreumáticos (cloroquina, D-pencilamina), trimetafán, clorpromazina, esteroides, fenitoina y litio.

La administración de combinaciones de agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes conjuntamente con Cloruro de mivacurio puede producir un grado de bloqueo neuromuscular en exceso del que puede esperarse de una dosis total de Cloruro de mivacurio con potencia equivalente. Cualquier efecto sinérgico puede variar entre diferentes combinaciones de medicamentos.

Un relajante muscular despolarizante como el cloruro de suxametonio no deberá ser administrado para prolongar los efectos bloqueadores neuromusculares de agentes no despolarizantes, dado que esto puede resultar en un bloqueo prolongado y complejo que puede ser difícil de revertir con medicamentos anti-colinesterasa.

Reacciones adversas:

Los acontecimientos adversos se enlistan a continuación, por sistema, órgano, clase y frecuencia. Las frecuencias se definieron como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10.000$) incluyendo reportes aislados.

Trastornos inmunológicos

Muy raro: Reacción severa anafiláctica o anafilactoides. En pacientes que recibieron cloruro de Cloruro de mivacurio juntamente con uno o más agentes anestésicos, se han reportado reacciones anafilácticas o anafilactoides severas.

Trastornos cardiacos

Poco común: Taquicardia transitoria*.

Trastornos vasculares

Muy común: Rubor*.

Poco común: Hipotensión*.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco común: Broncoespasmos*.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Poco común: Eritema*, urticaria*.

* Ha habido reportes de rubor de la piel, eritema, urticaria, hipotensión, taquicardia transitoria o broncoespasmo, asociados con el uso de Cloruro de mivacurio, atribuibles a la liberación de histamina. Estos efectos están relacionados con la dosis y más comúnmente después de las dosis iniciales de $\geq 0,2$ mg/kg o más, cuando se han aplicado rápidamente y se reducen si el Cloruro de mivacurio es inyectado en un lapso mayor de 30 a 60 segundos o en dosis fraccionadas por más de 30 segundos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Dosis en adultos por inyección:

Cloruro de mivacurio es administrado por inyección intravenosa. La dosis promedio requerida en adultos para producir una supresión del 95% a la respuesta de la contracción única del músculo aductor del pulgar a la estimulación del nervio ulnar (ED95) es de 0,07 mg/kg (rango de 0,06 a 0,09) en adultos que reciben anestesia narcótica.

El rango de dosis en inyección i.v. recomendada para adultos sanos es de 0.07 a 0.25 mg/kg. La duración del bloqueo neuromuscular está relacionada con la dosis. Dosis de 0.07, 0.15, 0.20 y 0.25mg/kg producen un bloqueo clínicamente efectivo durante aproximadamente 13, 16, 20 y 23 minutos respectivamente.

Dosis mayores a 0.15 mg/kg pueden ser administradas durante 5 a 15 segundos. Dosis mayores deberán ser administradas durante 30 segundos con el objeto de minimizar la posibilidad de efectos cardiovasculares.

Los siguientes regímenes de dosis son recomendados para intubación traqueal:

- I. Una dosis de 0.2 mg/kg, administrada por más de 30 segundos, produce condiciones de buenas a excelentes para intubación traqueal en 2 a 2.5 minutos.
- II. Una dosis de 0.25 mg/kg administrada en dosis dividida (0.15 mg/kg seguida 30 segundos después por 0.1 mg/kg) produce condiciones buenas a excelentes para la intubación traqueal en 1.5 a 2.0 minutos después de la conclusión de la administración de la primera parte de la dosis.

Con Cloruro de mivacurio, no se observa un desvanecimiento significativo del tren de cuatro durante el inicio. A menudo es posible intubar la tráquea antes de que se produzca la abolición completa de la respuesta del tren de cuatro del músculo aductor del pulgar.

El bloqueo total puede ser prolongado con dosis de mantenimiento de Cloruro de mivacurio. Cada dosis de 0,1 mg/kg administradas durante la anestesia narcótica, provee cada una, aproximadamente 15 minutos de bloqueo clínicamente efectivo. Dosis sucesivas suplementarias no dan lugar a la acumulación de efectos bloqueadores neuromusculares.

La acción de bloqueo neuromuscular de Cloruro de mivacurio es potenciada por la anestesia con isoflurano o enflurano. Si se ha establecido un estado estable de anestesia con isoflurano o enflurano, la dosis inicial recomendada de Cloruro de mivacurio debe ser reducida hasta por un 25%.

El halotano parece tener sólo un efecto potenciador mínimo sobre Cloruro de mivacurio y una reducción de la dosis de Cloruro de mivacurio probablemente no es necesaria.

Una vez que la recuperación espontánea se ha iniciado, ésta será completa en aproximadamente 15 minutos y es independiente de la dosis de Cloruro de mivacurio administrada.

El bloqueo neuromuscular producido por Cloruro de mivacurio puede ser rápidamente revertido con dosis estándar de agentes anticolinesterasa.

De cualquier modo, dado que la recuperación espontánea después del Cloruro de mivacurio es rápida, la reversión puede no ser requerida rutinariamente dado que acorta el tiempo de recuperación en sólo 5 ó 6 minutos.

Dosis en adultos por infusión:

La infusión continua de Cloruro de mivacurio puede ser usada para mantener el bloqueo neuromuscular. A la primera evidencia de una recuperación espontánea de una dosis inicial de Cloruro de mivacurio, se recomienda una velocidad de infusión de 8 a 10 µg/kg/min (0,5 a 0,6 mg/kg/hr).

La velocidad de infusión inicial deberá ser ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente a la estimulación del nervio periférico y al criterio clínico. Los ajustes a la velocidad de infusión deberán ser hechos en incrementos de aproximadamente 1µg/kg/min (0,06 mg/kg/hr). En general, una velocidad dada deberá ser mantenida por lo menos 3 minutos antes de hacer un cambio de velocidad. En promedio, una velocidad de

infusión de 6 a 7 $\mu\text{g/kg/min}$ mantendrá el bloqueo neuromuscular dentro del rango de 89% a 99% por períodos extendidos en adultos recibiendo anestesia narcótica. Durante el estado estable de la anestesia con isoflurano o enflurano, debe ser considerada una reducción en la velocidad de infusión de hasta el 40%. Un estudio mostró que con Cloruro de mivacurio la necesidad de la velocidad de infusión se debería reducir hasta en un 50% con sevoflurano. Con halotano pueden ser requeridas pequeñas reducciones en la velocidad de infusión.

La recuperación espontánea después de la infusión de Cloruro de mivacurio es independiente de la duración de la infusión y es comparable con la recuperación reportada para dosis únicas.

La infusión continua de Cloruro de mivacurio no ha sido asociada con el desarrollo de taquifilaxis o bloqueo neuromuscular acumulativo.

Cloruro de mivacurio Inyectable (2 mg/mL) puede ser usado sin diluir para infusión.

Cloruro de mivacurio es compatible con los siguientes fluidos de infusión:

- Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio (0,9% p/v)
- Infusión Intravenosa de Glucosa (5% p/v)
- Infusión Intravenosa de Cloruro de Sodio (0,18% p/v) y Glucosa (4% p/v)
- Inyección de Ringer Lactosado (USP)

Cuando se diluye con las soluciones de infusión enlistadas en la proporción 1 más 3 (por ejemplo, para dar 0.5 mg/mL) se ha mostrado que Cloruro de mivacurio Inyectable es química y físicamente estable por al menos 48 horas a 30°C. De cualquier manera, dado que el producto no contiene conservadores antimicrobianos la dilución deberá efectuarse inmediatamente antes de su uso y después la administración deberá empezar tan pronto como sea posible y cualquier solución sobrante deberá ser desechada.

Dosis en niños de 2 a 12 años:

Ayudante en anestesia quirúrgica para relajación muscular:

Debido a su farmacocinética requieren mayor dosis y más frecuentes o velocidades de infusión más altas. Cuando se administra durante la anestesia narcótica estable, produce un bloqueo clínicamente efectivo durante un promedio de 9 minutos. El bloqueo máximo normalmente se alcanza a los 2 minutos que siguen a la administración de esta dosis y la intubación debe ser posible dentro de este tiempo.

- **Bolos IV intermitentes: 0,2 mg/kg administrado durante 5 a 15 segundos.**
- **Infusión IV continua: Iniciar tras evidencia de recuperación espontánea tras la dosis inicial. Rango entre 5-31 $\mu\text{g/kg/minuto}$ (0,3-1,86 mg/kg/hora). La dosis usual es de 14 $\mu\text{g/kg/minuto}$ (0,84 mg/kg/hora).**

Relajación muscular en UCI para ventilación mecánica:

Bolo intravenoso inicial: 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua a 16 µg/kg/minuto (0,96 mg/kg/hora).

Recuperación: se completa en unos 10 minutos.

Dosis en Adolescentes (>12 años):

Bolos intravenosos intermitentes: 0,15 mg/kg administrado durante 5 a 15 segundos, o 0,2 mg/kg durante 30 segundos:

- **Mantenimiento: suelen ser más necesarias en niños que en adultos. 0,1 mg/kg con intervalos de 15 minutos. Iniciar tras evidencia de recuperación espontánea. Estas dosis proporcionan entre 6-9 minutos de bloqueo adicional clínicamente efectivo durante una anestesia estable.**
- **Quemados: dosis inicial de prueba 0,015 a 0,02 mg/kg, si buena tolerancia seguir con dosis y monitorización apropiadas.**
- **Enfermedad cardiovascular (clínicamente significativa) o sensibilidad a la histamina aumentada (por ejemplo, asma): dosis inicial ≤0,15 mg/kg durante 60 segundos.**
- **Infusión intravenosa continua: iniciar tras evidencia de recuperación espontánea tras la dosis inicial. Iniciar con 9-10 µg/kg/minuto (0,54-0,6 mg/kg/hora); Rango usual entre 5-7 µg/kg/minuto (0,3-0,42 mg/kg/hora). En caso de iniciar la perfusión simultánea con los bolos iniciales, se recomienda iniciar a menor dosis, 4 µg/kg/minuto (0,24 mg/kg/hora).**

Relajación muscular en UCI para ventilación mecánica:

Bolo intravenoso inicial: 0,2 mg/kg, seguido de perfusión continua a 7 µg/kg/minuto (0,42 mg/kg/hora).

Recuperación: se completa en unos 10 minutos.

Recuperación espontánea: en los bolos una vez se alcanza, se completa en 10 minutos. Tras finalizar la perfusión la recuperación es independiente de la duración de la infusión y comparable a la recuperación tras dosis únicas. Se puede acelerar la recuperación espontánea mediante la administración de agentes anticolinesterásicos como atropina.

Monitorización de tratamiento:

Se recomienda el control de la función neuromuscular con el fin de individualizar los requerimientos de dosis.

Reversión:

El bloqueo neuromuscular es fácilmente reversible con la administración de inhibidores de la colinesterasa, como neostigmina y edrofonio. Debido a que se une competitivamente a los receptores colinérgicos de la placa motora final para evitar la acción de acetilcolina.

Dosis en niños menores de 2 años:

Los datos y experiencia de uso en menores de 2 años son limitados; en consecuencia, no se recomienda su uso en esta población.

Dosis en ancianos:

En pacientes de edad avanzada que reciben dosis únicas en bolo de Cloruro de mivacurio, el tiempo de inicio, la duración de la acción y la tasa de recuperación pueden extenderse en relación con los pacientes más jóvenes en un 20 a 30%. Los pacientes de edad avanzada también pueden requerir tasas de infusión más bajas o dosis de bolo de mantenimiento más pequeñas o menos frecuentes.

Dosis en Pacientes con Enfermedad Cardiovascular:

En pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, la dosis inicial de Cloruro de mivacurio debe ser administrada en un período mayor a 60 segundos. Cloruro de mivacurio ha sido administrado de esta manera con efectos hemodinámicos mínimos a pacientes con cirugía cardíaca.

Dosis en Pacientes con Función Renal Reducida:

En pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, la duración del bloqueo clínicamente efectivo producido por 0.15 mg/kg de Cloruro de mivacurio es aproximadamente 1.5 veces mayor que en pacientes con función renal normal. Subsecuentemente, la dosis deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica individual.

En pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, también se puede presentar un bloqueo neuromuscular intensificado y por períodos prolongados, como resultado de la reducción en las concentraciones de colinesterasa plasmática

Dosis en Pacientes con Función Hepática Reducida:

En pacientes con insuficiencia hepática en etapa terminal la duración del bloqueo clínicamente efectivo producido por 0.15 mg/kg de Cloruro de mivacurio es aproximadamente tres veces mayor que en pacientes con una función hepática normal. Este aumento está relacionado con la marcada reducción de la actividad de la colinesterasa plasmática vista en estos pacientes. Subsecuentemente, la dosis deberá ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica individual.

Dosis en Pacientes con Actividad Reducida de la Colinesterasa Plasmática:

El mivacurio es metabolizado por la colinesterasa plasmática. La actividad de la colinesterasa plasmática puede ser disminuida en presencia de anormalidades genéticas de la colinesterasa plasmática (por ejemplo, pacientes heterocigotos u homocigotos para el gen atípico de la colinesterasa plasmática) y en varias condiciones patológicas y por la administración de ciertos medicamentos. La posibilidad de un bloqueo neuromuscular prolongado enseguida de la administración de Cloruro de mivacurio debe ser considerada en pacientes con actividad reducida de colinesterasa plasmática. Reducciones moderadas

(por ejemplo, dentro del 20% del límite bajo del rango normal) no son asociadas con efectos sobre la duración clínicamente significativos.

Dosis en Pacientes Obesos:

En pacientes obesos (aquellos con un peso 30% o mayor sobre su peso corporal ideal con relación a la altura), la dosis inicial de Cloruro de mivacurio deberá estar basada en el peso corporal ideal y no en el peso corporal actual.

Monitoreo

Al igual que con todos los bloqueantes neuromusculares, se recomienda controlar la función neuromuscular durante el uso de Cloruro de mivacurio para individualizar los requisitos de dosificación.

Instrucciones para abrir la ampolla

Consulte la Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones para obtener más información.

Preparación y administración:

Medicamento de uso intravenoso únicamente, en bolos o perfusión.

No debe mezclarse en la misma jeringa o administrarse simultáneamente en la misma jeringa con soluciones muy alcalinas, como barbituratos). Se ha demostrado que es compatible con soluciones de fármacos como fentanilo, alfentanilo, sufentanilo droperidol y midazolam. Cuando otros agentes anestésicos se administren a través de la misma aguja o cánula y no se haya demostrado compatibilidad, se recomienda hacer un lavado de cada fármaco con solución salina fisiológica.

Los bolos de la presentación 2 mg/ml pueden administrarse sin diluir, en el caso de las perfusiones el mivacurio es compatible con los siguientes fluidos: cloruro de sodio del 0,9%, glucosa del 5%, cloruro de sodio o glucosa del 4%, solución de Ringer Lactato. Es química y físicamente estable al diluirse hasta 0,5 mg/ml. La dilución ha de realizarse inmediatamente antes de su utilización.

Sobredosis:

Signos:

La parálisis muscular prolongada y sus consecuencias son los efectos principales de sobredosificación con agentes bloqueadores neuromusculares. Sin embargo, puede aumentar el riesgo de efectos hemodinámicos colaterales, especialmente disminución de la presión arterial.

Tratamiento:

Es esencial mantener una vía aérea accesible con ventilación asistida de presión positiva hasta que la respiración espontánea sea adecuada. Se requerirá sedación total ya que la conciencia no se daña. La recuperación puede ser acelerada por la administración de

agentes anticolinesterasa acompañados por atropina o glucopirrolato, una vez que exista evidencia de recuperación espontánea. Puede ser proporcionado soporte cardiovascular posicionando apropiadamente al paciente y con la administración de fluidos o agentes vasopresores como sean requeridos.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma farmacológica 15.2.0.0.N10

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 SITAVITAE® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20201429
Radicado : 20211079499 / 20231297982
Fecha : 24/11/2023
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : SAG MANUFACTURING, S.L.U

Composición: Cada comprimido contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a 100mg de sitagliptina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Solicitud: El Grupo Registros Sanitarios Medicamentos Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2024 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.6., en el sentido de que el producto aprobado es sitagliptina clorhidrato monohidrato 100 mg y no sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2024 SEM Cuarta parte numeral 3.1.7.6., en el siguiente sentido:

La Sala encuentra que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante el Acta No.: 13 de 2022 SEM Numeral 3.1.7.7., por tanto, recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia *in vivo* del producto Sitavita® (Sitagliptina clorhidrato monohidrato 100 mg) Comprimidos Recubiertos fabricado por SAG Manufacturing, S.L.U., con domicilio en Crta. N-I, Km 36. San Agustín de Guadalupe, 28750, Madrid – España (Importador Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en Calle 70 Bis # 4 – 41, Bogotá D.C. – Colombia); frente al producto de referencia Januvia® (Sitagliptina fosfato monohidrato 100 mg) tabletas recubiertas, fabricado por Merck Sharp & Dohme, Reino Unido (Importador European Pharma Solutions S.A.S., con domicilio en Calle 10 A No. 36.19, Medellín – Colombia); y el estudio *in vitro* para los perfiles de disolución comparativos, del producto Sitavita® (Sitagliptina clorhidrato monohidrato 50

108

Acta No. 06 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mg y 25 mg) Comprimidos Recubiertos fabricado por SAG Manufacturing, S.L.U., con domicilio en Crta. N-I, Km 36. San Agustín de Guadalix, 28750, Madrid – España (Importador Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en Calle 70 Bis # 4 – 41, Bogotá D.C. – Colombia); frente al producto de referencia Sitavita® (Sitagliptina clorhidrato monohidrato 100 mg; biolote) Comprimidos Recubiertos fabricado por SAG Manufacturing, S.L.U., con domicilio en Crta. N-I, Km 36. San Agustín de Guadalix, 28750, Madrid – España (Importador Galenicum Health Colombia S.A.S., con domicilio en Calle 70 Bis # 4 – 41, Bogotá D.C. – Colombia).

Siendo las 16:00 del día 11 de junio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Directora Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual