



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 01 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 20 DE ENERO DE 2021

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
 - 3.4 ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

Profesional Universitario del Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Nayive Rodríguez Rodríguez

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

No Aplica

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1. METOPROLOL TARTRATO MK® TABLETAS

Expediente : 20111905
Radicado : 20191065260 / 20201200085
Fecha CR : 25/11/2020
Interesado : Laboratorios MK S.A.S.
Fabricante : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009553 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 02 de 2020, numeral 3.1.7.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de Bioexención de Metoprolol 50 mg Tableta, teniendo en cuenta que:

1. En la validación, no se evaluó la variación del medio de preparación de las muestras teniendo en cuenta que se empleó mezcla de soluciones búfer de diferentes pH durante la preparación del medio de disolución. Por lo tanto, la lectura de las muestras no se realizó de manera independiente para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1.2, 4.5, 6.8), sino en una mezcla de éstos (mix). La estabilidad del fármaco podría estar comprometida en ese pH desconocido del mix, ya que podría formarse especies iónicas desconocidas en el pH final del vial, reacciones de los excipientes disueltos con las diferentes especies iónicas del mix de pH y

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precipitar el analito. Además no se indica el pH final del vial y en el procedimiento allegado no se especifica que debe ser medido, lo cual no garantizaría la estabilidad del fármaco y su cuantificación podría ser errada, independientemente que se realice el mismo procedimiento con el estándar.

2. Respecto al requerimiento anterior no se allegó los estudios de estabilidad del fármaco al pH de cuantificación ni los artículos científicos que soporten el procedimiento utilizado.
3. No se realizó los perfiles de disolución comparativos del producto test frente al producto innovador de la concentración de 50 MG.

3.1.9 Modificación de dosificación

3.1.9.1. SEROQUEL® XR 50 MG
SEROQUEL® XR 150 MG
SEROQUEL® XR 200 MG
SEROQUEL® XR 300 MG
SEROQUEL® XR 400 MG

Expediente : 19999459 / 20035929 / 19999460 / 19999461 / 19999458
Radicado : 20201225980 / 20201225992 / 20201225994 / 20201226000 /
20201226004
Fecha : 01/12/2020
Interesado : Astrazeneca de Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Quetiapina Base
- Cada tableta contiene 150 mg de Quetiapina Base
- Cada tableta contiene 200 mg de Quetiapina Base
- Cada tableta contiene 300 mg de Quetiapina Base
- Cada tableta contiene 400 mg de Quetiapina Base

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

- esquizofrenia
- trastorno bipolar incluyendo: episodios maníacos asociados con trastorno bipolar, episodios depresivos asociados con trastorno bipolar, tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar i (episodio maníaco, mixto o depresivo) como monoterapia o en combinación con un estabilizador del ánimo (litio o valproato)

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- trastorno depresivo mayor: tratamiento del trastorno depresivo mayor (tdm) como terapia adjunta a un antidepresivo.
- tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada cuando ha habido una respuesta inadecuada o no pueden emplearse otros medicamentos para esta indicación.
- prevención de recaída en pacientes estables con trastorno de ansiedad generalizada que han sido mantenidos con seroquel® xr.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, embarazo y lactancia y pacientes menores de 18 años

Nuevas advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con tdm, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con tdm la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros, se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (sep) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado (ver sección 4.8) que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia incluyen un bajo recuento de leucocitos preexistentes y antecedentes de neutropenia yatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/l$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/l$)

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con seroquel. Estos pacientes deben tener un rgb y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (ran) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglicemia

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

Lípidos:

Se han observado incrementos en los niveles de triglicéridos, colesterol ldl y total, y reducciones en el hdl durante los estudios clínicos con quetiapina. Los cambios de lípidos deben ser manejados clínicamente.

Tromboembolismo venoso (tev)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (tev) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes post-mercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes en riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno:

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia antipsicótica, incluyendo la terapia con quetiapina, ha sido asociada con síndrome maligno por neuroleptícos. Las manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del qt:

En estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos qt absolutos. Sin embargo, durante la farmacovigilancia se han notificado casos de prolongación del qt a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del qt. Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo qt o con neuroleptícos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del qt, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de qt largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia postmercado, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (racs), incluido el síndrome de stevens-johnson (sjs), la necrólisis epidérmica tóxica (net) y la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las racs suelen presentar una combinación de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso o dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia. Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un período de al menos una o dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con demencia senil

Seroquel xr® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; mínima 56 años, máxima 99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Interacciones:

"interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción".

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoína puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee afinidad de moderada a alta por varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a que los adrs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Información adicional

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Los comprimidos de seroquel prolong contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto profesional versión 1-2020 (Doc ID-003893327 V 3.0)
- Información para prescribir versión 1-2020 (Doc ID-003893327 V 3.0)

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto profesional versión 1-2020 (Doc ID-003893327 V 3.0)**
- **Información para prescribir versión 1-2020 (Doc ID-003893327 V 3.0)**

Nueva dosificación

Dosis y vía de administración

SEROQUEL XR® debe administrarse una vez al día con o sin alimentos. Las tabletas deben ingerirse enteras, no deben ser divididas, molidas o masticadas.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

Tratamiento de la esquizofrenia:

La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 300 mg (día 1), 600 mg (día 2) y hasta 800 mg después del día 2. La dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis eficaz de 400 mg a 800 mg al día, en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente. No se requiere hacer ajustes de las dosis para el tratamiento de mantenimiento en esquizofrenia.

Tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar:

La dosis diaria al inicio del tratamiento es de 300 mg (día 1), 600 mg (día 2) y hasta 800 mg después del día 2. La dosis debe ajustarse dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y de la tolerancia de cada paciente.

Tratamiento de episodios depresivos asociados con trastorno bipolar:

SEROQUEL XR® debe administrarse una vez al día en la noche. La dosis de SEROQUEL XR® debe titularse como sigue: 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis de SEROQUEL XR® puede titularse a 400 mg en el día 5 e incrementarse hasta 600 mg hacia el día 8. e demostró eficacia antidepresiva con SEROQUEL® a dosis de 300 y 600 mg. Sin embargo, no se observó beneficio adicional con la dosis de 600 mg durante el tratamiento a corto plazo.

Tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I:

Los pacientes que han respondido a una terapia combinada de SEROQUEL XR® con un estabilizador del ánimo (litio o valproato) durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL XR® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL XR® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 400 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Los pacientes que han respondido a SEROQUEL XR® durante el tratamiento agudo del desorden bipolar deben continuar con tratamiento de SEROQUEL XR® a la misma dosis. La dosis de SEROQUEL XR® puede ser reajustada dentro del rango de dosis eficaz de 300 a 800 mg al día en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor:

SEROQUEL XR® se debe administrar una vez al día, en la noche.

La dosificación inicial debe comenzar con 50 mg el Día 1 y 2, incrementarse a 150 mg el Día 3 y 4. Se pueden realizar ajustes adicionales en forma ascendente o

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



descendente dentro del rango de dosis recomendada de 50 mg a 300 mg, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Para terapia de mantenimiento en el trastorno depresivo mayor, se debe continuar la dosis efectiva durante el tratamiento inicial. La dosis se puede ajustar dentro del rango de dosis recomendada, dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Para el tratamiento alternativo del trastorno de ansiedad generalizada:

El SEROQUEL XR® debería ser administrado una vez al día en la noche.

La dosificación inicial debería comenzar en 50 mg en los Días 1 y 2, aumentando hasta 150 mg en los Días 3 y 4. Pueden ser hechos ajustes ulteriores hacia arriba o hacia abajo del rango de dosis recomendada de 50 mg a 300 mg dependiendo de la respuesta clínica y tolerancia del paciente.

Para la terapia de mantenimiento en el trastorno de ansiedad generalizada, debería ser continuada la dosis efectiva durante el tratamiento inicial. La dosis puede ser ajustada dentro del rango de dosis recomendada dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia del paciente.

Cambio a tabletas de liberación prolongada:

Para una dosificación más conveniente, los pacientes que actualmente están siendo tratados con varias dosis diarias de SEROQUEL® tabletas de liberación inmediata pueden cambiar a la dosis total diaria equivalente de SEROQUEL XR® una vez al día. Pueden ser necesarios ajustes individuales de las dosis.

Pacientes de edad avanzada:

Al igual que otros antipsicóticos, SEROQUEL XR® debe usarse con precaución en personas de edad avanzada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Puede ser necesario reducir la velocidad de ajuste de la dosis, y la dosis terapéutica diaria debe ser más baja que la utilizada en los pacientes más jóvenes. La depuración plasmática media de quetiapina disminuyó entre un 30 y 50% en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes.

Los pacientes de edad avanzada deben empezar el tratamiento con dosis de 50 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

En pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad generalizada, la dosificación inicial debe comenzar con 50 mg los Días 1-3, la dosis

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se puede incrementar a 100 mg el Día 4, 150 mg el Día 8 y luego hasta 300 mg, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad.

Niños y adolescentes:

Se evaluó la seguridad y eficacia de SEROQUEL XR® en un estudio de 8 semanas en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar. No se estableció la eficacia en este estudio.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia hepática:

La quetiapina se metaboliza ampliamente en el hígado, por lo que debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática comprobada, en particular durante el período inicial de ajuste de la dosis.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben empezar el tratamiento con 50 mg al día. La dosis puede aumentarse con incrementos diarios de 50 mg hasta alcanzar la dosis eficaz, en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente.

Nuevas precauciones o advertencias

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad a largo plazo como tratamiento adicional en pacientes con TDM, sin embargo, se ha evaluado la eficacia y seguridad en monoterapia a largo plazo en pacientes adultos.

Población pediátrica

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos con quetiapina han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope) o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio / ideas suicidas o deterioro clínico

La depresión se asocia con un aumento del riesgo de ideas suicidas, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se consigue una remisión importante. Los pacientes deben vigilarse estrechamente hasta conseguir una mejora, lo cual puede necesitar varias semanas de tratamiento o incluso más. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede ser mayor durante las etapas iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el riesgo potencial de eventos relacionados con el suicidio después de la interrupción abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que se está tratando.

La quetiapina está indicada para otras enfermedades psiquiátricas que también pueden asociarse con un mayor riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio.

Además, puede haber comorbilidad entre tales enfermedades y el trastorno depresivo mayor. Por consiguiente, al tratar a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas, deben tomarse las mismas precauciones que en el trastorno depresivo mayor.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio y los que presentan un grado importante de ideas suicidas antes de comenzar el tratamiento, están expuestos a un mayor riesgo de ideas suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben ser objeto de una estricta vigilancia durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes)

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente). En estudios clínicos de pacientes con TDM la incidencia de acontecimientos relacionados con el suicidio observada en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) fue del 2,1% (3/144) para quetiapina y del 1,3% (1/75) para placebo.

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar en el momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada.

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiosa y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar y trastorno depresivo mayor, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad de leve a moderada. Los pacientes que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la interrupción del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de ajuste de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a la hipotensión. Se debe considerar una reducción de la dosis o un ajuste de dosis más gradual si se produce hipotensión ortostática, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Neutropenia severa y agranulocitosis

Se ha reportado neutropenia severa (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$) en estudios clínicos. La mayoría de estos casos se presentaron durante los dos primeros meses del tratamiento con quetiapina y no se observó ninguna relación aparente con la dosis. Los posibles factores de riesgo de neutropenia incluyen un bajo recuento de leucocitos preexistente y antecedentes de neutropenia iatrogénica. Sin embargo, algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$)

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) predisponente(s) obvio(s), y se debe manejar según sea clínicamente apropiado.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo, fiebre, debilidad, letargo, o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con Seroquel. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglicemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico, incluida la quetiapina, se deben observar los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus se debe controlar regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Se debe controlar regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes preexistente o producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos:

Se han observado incrementos en los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y total, y reducciones en el HDL durante los estudios clínicos con quetiapina. Los cambios de lípidos deben ser manejados clínicamente.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo. Entre los informes postmercadeo, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos pacientes presentaron factores que se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Disfagia

Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes en riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo para obstrucción intestinal. Se ha reportado estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes fatales en pacientes que están en mayor riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que están recibiendo múltiples medicamentos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o podrían no reportar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/íleo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Convulsiones

En los estudios clínicos controlados no se encontró una diferencia en la incidencia de convulsiones entre los pacientes tratados con quetiapina y aquellos tratados con un placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda tener precaución al tratar a pacientes con antecedentes epilépticos.

Síndrome neuroléptico maligno:

La terapia antipsicótica, incluyendo la terapia con quetiapina, ha sido asociada con síndrome maligno por neurolépticos. Las manifestaciones clínicas abarcan hipertermia, alteración del estado mental, rigidez muscular, inestabilidad autónoma y aumento de las concentraciones de creatinfosfocinasa. En tal caso, debe suspenderse la administración de quetiapina y aplicarse un tratamiento médico adecuado.

Prolongación del QT:

En estudios clínicos, la quetiapina no se asoció con un incremento persistente en los intervalos QT absolutos. Sin embargo, durante la farmacovigilancia se han notificado casos de prolongación del QT a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, se debe ejercer precaución al prescribir quetiapina a pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del QT. Así mismo, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos de los que se tenga conocimiento que aumentan el intervalo QT o con

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neurolépticos concomitantes, especialmente para pacientes con riesgo incrementado de prolongación del QT, por ejemplo, pacientes ancianos, pacientes con síndrome de QT largo congénito, falla cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipokalemia, o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se ha reportado cardiomiopatía y miocarditis en estudios clínicos y durante la experiencia post-mercadeo, aunque no se ha establecido una relación causal con quetiapina. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía ó miocarditis.

Reacciones adversas cutáneas severas

Las reacciones adversas cutáneas graves (RACS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA), Eritema Multiforme (EM) y la Reacción a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) son reacciones adversas potencialmente mortales que se han notificado durante la exposición a quetiapina. Las RACS suelen presentar uno o más de los siguientes síntomas: exantema cutáneo extenso el cual puede ser prurítico o asociado con pustulas, dermatitis exfoliativa, fiebre, linfadenopatía y posible eosinofilia o neutrofilia.

Interrumpir la quetiapina si ocurren reacciones adversas cutáneas graves.

Reacciones agudas de abstinencia

Se han observado síntomas agudos de abstinencia tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad después de suspender abruptamente el tratamiento con antipsicóticos. Se recomienda retirar progresivamente el medicamento durante un período de al menos una o dos semanas.

Uso indebido y abuso

Se han reportado casos de uso indebido y abuso. Puede ser necesario tener precaución al prescribir quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Pacientes con demencia senil

SEROQUEL XR® no ha sido aprobado para el tratamiento de psicosis asociadas con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes.

Quetiapina se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular. En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se determinó que los ancianos con psicosis asociadas con la demencia están expuestos a un mayor riesgo de muerte que los pacientes tratados con un placebo. En dos estudios de 10 semanas controlados con un placebo sobre quetiapina en la misma población de pacientes (n=710; edad promedio de 83 años; mínima 56 años, máxima 99 años), la mortalidad fue del 5.5% en los pacientes tratados con quetiapina frente al 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que corresponden a lo previsible en esta población.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

La norquetiapina, un metabolito activo de la quetiapina, posee muscarínicos. Esto contribuye a que los ADRs reflejen efectos anticolinérgicos cuando se usa quetiapina a dosis recomendadas, cuando se usa concomitantemente con otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos, y en el marco de sobredosis. Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). Quetiapina se debe usar con precaución en pacientes con una historia actual o previa de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular aumentada, o glaucoma de ángulo estrecho.

Interacciones:

Ver también la sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

La administración concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas tales como la carbamazepina o fenitoína puede disminuir considerablemente la exposición sistémica a la quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual, y si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Lactosa

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los comprimidos de Seroquel Prolong contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Disfunción Sexual:

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Nuevas reacciones adversas

Las Reacciones Adversas al Medicamento (ADRs, por su sigla en inglés) más comúnmente reportadas con quetiapina (>10%) son somnolencia, mareo, boca seca, síntomas de abstinencia (descontinuación), elevaciones en los niveles séricos de triglicéridos, elevaciones en el colesterol total (predominantemente colesterol LDL), reducciones en el colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

La tabla que sigue presenta las incidencias de reacciones adversas asociadas con el tratamiento con quetiapina siguiendo la presentación recomendada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, Grupo de trabajo III, 1995)

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones Adversas

Frecuencia	Sistema orgánico	Reacción adversa
Muy frecuentes (incidencia > 10%)	Trastornos gastrointestinales	Boca seca
	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Síntomas de abstinencia (descontinuación) ^{a, j}
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de triglicéridos ^{a, k} Elevaciones del colesterol total (sobre todo, colesterol de LDL) ^{a, l} Reducciones en el colesterol HDL ^{a, r} Aumento de peso ^c Disminuciones de la hemoglobina ^s
	Trastornos del sistema nervioso	Mareo ^{a, e, q} Somnolencia ^{h, q} Síntomas extrapiramidales ^{a, p}
Frecuentes (incidencia > 1 % y < 10%)	Trastornos del sistema hematológico y linfático	Leucopenia ^{a, x}
	Trastornos cardíacos	Taquicardia ^{a, e} Palpitaciones ⁱ
	Trastornos oculares	Visión borrosa
	Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Dispepsia Vomito ^v
	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Astenia leve Edema Periférico Irritabilidad Pirexia

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia	Sistema orgánico	Reacción adversa
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las alanino aminotransferasas séricas (ALT) ^d Elevaciones en los niveles de gamma-GT ^d Disminución del recuento de neutrófilos ^{a,8} Aumento de los eosinófilos ^w Aumento de la glicemia a un grado correspondiente a hiperglicemia ^{a, h} Elevación de las concentraciones séricas de prolactina ^o Reducciones en la T4 libre ^a Reducciones en la T3 total ^u Incrementos en la TSH ^u
	Trastornos del sistema nervioso	Disartria
	Trastornos del metabolismo y nutrición	Aumento del apetito
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ⁱ
	Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática ^{a, c, q}
	Trastornos Psiquiátricos	Sueños anormales y pesadillas
Poco frecuentes (incidencia > 0,1 % y < 1 %)	Trastornos cardíacos	Bradicardia ^y
	Trastornos gastrointestinales	Disfagia ^{a, i}
	Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en la aspartato aminotransferasa sérica (AST) ^d Disminución del recuento de plaquetas ⁿ Reducciones en la T3 libre ^a
	Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^a Síndrome de las piernas inquietas Discinesia tardía ^a Sincope ^{a, c, q}
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis
	Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuencia	Sistema orgánico	Reacción adversa
Raras (incidencia > 0,01% y <0,1 %)	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Síndrome maligno por neurolépticos ^a Hypotermia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatitis (con o sin ictericia)
	Exploraciones complementarias	Elevaciones en sangre de la creatinfosfocinasa ^m Agranulocitosis ⁿ
	Trastornos Psiquiátricos	Sonambulismo y otros eventos relacionados
	Trastornos del sistema reproductor y mamario	Priapismo Galactorrea
	Trastornos gastrointestinales	Obstrucción/íleo intestinal
Muy raras (incidencia <0,01%)	Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^f
Desconocida	Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración	Abstinencia neonatal ⁿⁿ
	Trastornos de la piel y subcutáneos	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) Eritema Multiforme (EM)
	Desórdenes gastrointestinales	Bezoar

^a Véase Advertencias y precauciones.

^b Puede ocurrir somnolencia, generalmente durante las primeras dos semanas de tratamiento, que suele resolverse sin interrumpir la administración de quetiapina.

^c Aumento de peso $\geq 7\%$ con respecto al valor inicial. Ocurre principalmente durante las primeras semanas de tratamiento en los adultos.

^d En algunos pacientes tratados con quetiapina se han observado elevaciones asintomáticas (cambio de un valor normal a $\geq 3X$ ULN (3 veces el límite superior normal) en cualquier momento) de las concentraciones séricas de transaminasas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones han sido generalmente reversibles sin interrumpir el tratamiento con quetiapina.

^e Como otros antipsicóticos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa1, la quetiapina puede provocar hipotensión ortostática acompañada de mareo, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período inicial de ajuste de la dosis.

^f Se ha decidido incluir la reacción anafiláctica debido a informes de farmacovigilancia.

^g Entre los pacientes que tenían un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y que participaron en los estudios clínicos a corto plazo sobre la monoterapia, controlados con placebo, se registró un recuento de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 1.9% de los pacientes.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con quetiapina frente al 1.5% con el placebo. La incidencia de $\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/L$ fue de 0.2% en pacientes tratados con quetiapina y 0.2% en pacientes tratados con placebo. En los estudios clínicos que se llevaron a cabo antes de la modificación del protocolo que introdujo la exclusión de los pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/L$ durante el tratamiento, entre los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, se registró un recuento de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9/L$ por lo menos en una ocasión en el 0.21% de los pacientes tratados con quetiapina frente al 0% de los pacientes tratados con un placebo.

^h Glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL o glicemia posprandial ≥ 200 mg/dL al menos en una ocasión.

ⁱ Solamente en los estudios clínicos de depresión bipolar se observó un incremento en la tasa de disfgia con quetiapina en relación con el placebo.

^j En estudios clínicos agudos, controlados con placebo, que evaluaron los síntomas de discontinuación, se encontró que la incidencia agregada de los síntomas después de la suspensión abrupta fue de 12.1% para quetiapina y 6.7% para el placebo. La incidencia agregada de los eventos adversos individuales (insomnio, náusea, dolor de cabeza, diarrea, vomito, mareo e irritabilidad) no superó el 5.3% en ningún grupo de tratamiento, y usualmente desaparecieron después de la primera semana de discontinuación.

^k Triglicéridos ≥ 200 mg/dL (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL (pacientes < 18 años de edad) al menos en una ocasión.

^l Colesterol ≥ 240 mg/dL (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL (pacientes < 18 años de edad) al menos en una ocasión.

^m Basados en los reportes de Farmacovigilancia sobre incrementos de creatinfosfocinasa en sangre no asociados con síndrome neuroleptico maligno.

ⁿ Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ al menos en una ocasión.

^o Concentraciones de prolactina: (pacientes ≥ 18 años de edad): > 20 $\mu g/L$ en los varones; > 30 $\mu g/L$ en las mujeres en cualquier momento.

^p Véase el texto a continuación.

^q Puede ocasionar caídas.

^r Colesterol HDL: < 40 mg/dL en hombres; < 50 mg/dL en mujeres en cualquier momento.

^s Ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 11% de pacientes tratados con quetiapina en todos los estudios, incluyendo extensiones abiertas. En estudios placebo-controlados a corto plazo, ocurrió reducción de la hemoglobina hasta ≤ 13 g/dL en hombres, ≤ 12 g/dL en mujeres en por lo menos una ocasión en el 8.3% de pacientes que estaban recibiendo quetiapina comparado con el 6.2% de pacientes que recibieron placebo.

^t Estos reportes ocurrieron a menudo en el marco de taquicardia, somnolencia, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.

^u Con base en los cambios de nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en la T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $< 0.8 \times LLN$ (pmol/L) y el cambio en la TSH es > 5 mIU/L en cualquier momento.

^v Con base en el índice aumentado de vómito en pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).

^w Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en eosinófilos se definen como $\geq 1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Con base en los cambios desde nivel basal normal a un valor potencial clínicamente importante en cualquier momento post-nivel basal en todos los estudios. Los cambios en el recuento de leucocitos (WBCs, sigla en inglés) se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

† Puede ocurrir durante el inicio del tratamiento o cerca del mismo, y estar relacionado con hipotensión o síncope. La frecuencia se basa en los informes de eventos adversos de bradicardia y eventos relacionados, en todos los estudios clínicos con quetiapina.

‡ Con base en la frecuencia de pacientes con neutropenia severa ($<0.5 \times 10^9$ /L) e infección durante todos los estudios clínicos de quetiapina.

§ Véase sección 4.6 Embarazo y lactancia.

||| Observada solo en sobredosis. Ver sección 4.9 Sobredosis.

Síntomas extrapiramidales:

Los siguientes estudios clínicos (con monoterapia y terapia combinada) en pacientes adultos, incluyeron el tratamiento con SEROQUEL® y con SEROQUEL XR®.

En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en esquizofrenia y manía bipolar la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue similar a la del placebo (esquizofrenia: quetiapina 7.8% y placebo 8.0%; manía bipolar: quetiapina 11.2% y placebo 11.4%). En estudios clínicos a corto plazo controlados con placebo en depresión bipolar la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 8.9% para quetiapina y 3.8% para placebo, sin embargo, la incidencia de los eventos adversos individuales (acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, discinesia, distonía, inquietud, contracciones musculares involuntarias, hiperactividad sicomotora y rigidez muscular) fueron generalmente bajas y no excedieron un 4% en ninguno de los grupos bajo tratamiento.

En estudios clínicos a corto plazo en monoterapia controlados con placebo en trastorno depresivo mayor la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 5.4 % para SEROQUEL XR® y 3.2% para el placebo. En un estudio clínico a corto plazo en monoterapia controlado con placebo en trastorno depresivo mayor con pacientes de edad avanzada, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 9.0 % para SEROQUEL XR® y 2.3% para el placebo.

En estudios clínicos a corto plazo en monoterapia controlados con placebo en trastorno de ansiedad generalizada la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 4.9 % para SEROQUEL XR® y 3.2% para el placebo.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio placebo-controlado a corto plazo de monoterapia en pacientes ancianos con trastorno de ansiedad generalizado, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 5.4% para SEROQUEL XR® y 2.2% para placebo.

En estudios a largo plazo en esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor y trastorno de ansiedad generalizada la incidencia agregada ajustada a la exposición de síntomas extrapiramidales emergentes por el tratamiento con quetiapina fue similar a la del placebo.

Niveles de hormonas tiroideas

La quetiapina se asoció con reducciones relacionadas con la dosis en los niveles de hormona tiroidea. En estudios clínicos placebo-controlados a corto plazo, la incidencia de cambios potenciales clínicamente significativos en los niveles de la hormona tiroidea fueron: T4 total: 3.4 % para quetiapina versus 0.6 % para placebo; T4 libre: 0.7% para quetiapina versus 0.1% para placebo; T3 total: 0.54 % para quetiapina versus 0.0% para placebo y T3 libre: 0.2% para quetiapina versus 0.0% para placebo. La incidencia de cambios en la TSH fue de 3.2 % para quetiapina versus 2.7 % para placebo. En estudios placebo-controlados de monoterapia a corto plazo, la incidencia de cambios recíprocos, potenciales, clínicamente significativos en la T3 y TSH fue de 0.0 % tanto para quetiapina como para placebo y 0.1% para quetiapina versus 0.0 % para placebo para cambios en la T4 y TSH.

Estos cambios en los niveles de hormona tiroidea generalmente no se asocian con hipotiroidismo clínicamente sintomático. La reducción en la T4 total y libre fue máxima dentro de las primeras seis semanas de tratamiento con quetiapina, sin reducción adicional durante el tratamiento a largo plazo. En casi todos los casos, la cesación del tratamiento con quetiapina se asoció con una reversión de los efectos sobre la T4 libre, independientemente de la duración del tratamiento. En ocho pacientes en quienes se midió la TBG, los niveles de ésta no se modificaron.

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años)

En los niños y adolescentes pueden preverse las mismas reacciones adversas que en los adultos. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se presentan con una mayor frecuencia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) que, en la población adulta, o que no se han identificado en adultos.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2. Reacciones adversas en niños y adolescentes

Frecuencia	Órgano o sistema	Reacción adversa
Muy frecuentes (≥ 10%)	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento del apetito
	Exploraciones complementarias	Elevaciones de las concentraciones séricas de prolactina ^a
		Aumentos de la presión arterial ^b
	Trastornos gastrointestinales	Vómito
Comunes (≥1% - <10%)	Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastinales	Rinitis
	Trastornos del sistema nervioso	Síncope

a Concentraciones de prolactina (pacientes menores de 18 años): > 20 µg/L en los varones, > 26 µg/L en las mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes presentaron un aumento de la concentración de prolactina hasta > 100 µg/L.

b Por encima del umbral de definición de una variación de importancia clínica (adaptado de los criterios de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU [NIH]) o aumentos > 20 mmHg de la presión sistólica o >10 mmHg de la presión diastólica en cualquier momento en dos estudios controlados con placebo sobre el tratamiento agudo (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

Aumento de peso en niños y adolescentes

En un estudio placebo-controlado de 6 semanas en pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con esquizofrenia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 2.0 kg en el grupo SEROQUEL® y -0.4 kg en el grupo placebo. El veintiuno por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 7% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En un estudio placebo-controlado de 3 semanas en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) con manía bipolar, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.7 kg en el grupo SEROQUEL® y 0.4 kg en el grupo placebo. El doce por ciento de pacientes tratados con SEROQUEL® y 0% de pacientes tratados con placebo aumentaron ≥ 7 % de su peso corporal.

En el estudio abierto que enroló pacientes de los dos estudios anteriores, el 63% de pacientes (241/380) completó 26 semanas de tratamiento con SEROQUEL®. Después de 26 semanas de tratamiento, el aumento promedio en el peso corporal fue de 4.4 kg. El cuarenta y cinco por ciento de los pacientes aumentó ≥ 7% de su peso corporal,

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no ajustado para crecimiento normal. Con el fin de realizar ajuste para crecimiento normal durante 26 semanas se utilizó un incremento de por lo menos 0.5 desviación estándar desde el nivel basal en el IMC como una medida de un cambio clínicamente significativo; el 18.3% de los pacientes tratados con SEROQUEL® cumplió este criterio después de 26 semanas de tratamiento.

En un estudio placebo-controlado, de 8 semanas, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, el incremento promedio en el peso corporal fue de 1.4 kg en el grupo SEROQUEL XR® y 0.6 kg en el grupo placebo. El 13.7% de los pacientes tratados con SEROQUEL XR® y el 6.8% de los tratados con placebo aumentaron $\geq 7\%$ de su peso corporal.

Síntomas extrapiramidales en niños y adolescentes

En un estudio clínico a corto plazo sobre la monoterapia, controlado con placebo, en adolescentes esquizofrénicos (de 13 a 17 años), la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 12.9% con el SEROQUEL® y del 5.3% con el placebo, aunque la incidencia de las reacciones adversas individuales (por ejemplo, acatisia, temblor, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, agitación, hiperactividad psicomotora, rigidez muscular y discinesia) fue generalmente baja y no superó el 4.1% en ninguno de los grupos. En un estudio controlado con placebo a corto plazo sobre la monoterapia en niños y adolescentes (de 10 a 17 años) con manía bipolar, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue del 3.6% con el SEROQUEL® y del 1.1% con el placebo.

En un estudio de monoterapia a corto plazo, placebo-controlado, en pacientes niños y adolescentes (de 10-17 años de edad) con depresión bipolar, en el cual no se estableció la eficacia, la incidencia agregada de síntomas extrapiramidales fue de 1.1% para SEROQUEL XR® y 0.0% para placebo.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En vista de los efectos básicos de la quetiapina sobre el sistema nervioso central, debe tenerse precaución al combinar quetiapina con otros medicamentos de acción central y con alcohol.

Se debe tener precaución al tratar pacientes que estén recibiendo otros medicamentos que tengan efectos anticolinérgicos (muscarínicos). El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor del CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



AUC de quetiapina. En base a ésto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores del CYP3A4.

Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticos), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina.

Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%.

En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se debe iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor del CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor del CYP 3A4 y del CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%. La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

Cuando se administró SEROQUEL® y litio en forma concomitante, no se modificó la farmacocinética del litio. En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y SEROQUEL® frente a placebo y SEROQUEL® en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo. Al coadministrar valproato sódico y quetiapina, no se observaron

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



modificaciones de importancia clínica en la farmacocinética. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares utilizados frecuentemente. Se debe tener precaución cuando se administre quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe, causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Se han producido reportes de resultados falsos positivos en inmunoensayos enzimáticos para la metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de resultados cuestionables de tamizaje con inmunoensayo a través de una técnica cromatográfica apropiada.

3.1.9.2. SOLU-CORTEF® 100mg polvo para inyección

Expediente : 34019
Radicado : 20201197348
Fecha : 26/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada 2mL (al mezclarse) contiene 100 mg de Hidrocortisona

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Terapia corticoesteroide.

Contraindicaciones:

El succinato sódico de hidrocortisona está contraindicado:

En pacientes que presentan infecciones fúngicas sistémicas.

En pacientes que presentan hipersensibilidad conocida al medicamento o a cualquiera de los componentes de la formulación.

Para su administración por vía intratecal, excepto como parte de ciertos regímenes quimioterapéuticos (no se deben utilizar diluyentes que contengan alcohol bencílico).
Para su administración por vía epidural.

En púrpura idiopática trombocitopénica cuando es administrado intramuscularmente

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones

Efectos inmunosupresores/incrementa susceptibilidad a las infecciones

Los corticoesteroides aumentan la susceptibilidad a la infección pueden enmascarar signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede reducirse la resistencia corporal y la capacidad para localizar la infección con el uso de corticoesteroides. Las infecciones por cualquier patógeno, incluyendo las infecciones virales, bacterianas, micóticas, protozoarias o helmínticas, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociadas con el uso de corticoesteroides solos o en combinación con otros agentes inmunosupresores que afectan la inmunidad celular, inmunidad humoral o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser graves y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticoesteroides, se incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

Las personas que se encuentran en tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmune son más susceptibles a infecciones que los individuos sanos. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden presentar una evolución más seria o incluso fatal en niños no inmunes o adultos en terapia con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas a pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a tales vacunas puede ser reducida. Se pueden llevar a cabo los procedimientos de inmunización indicados en pacientes que reciben dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de succinato sódico de hidrocortisona en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticoesteroide se administre para el tratamiento de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado. En caso que los corticoesteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o con reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticoesteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis. Se ha informado sarcoma de kaposi en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides. Además, la interrupción de la administración de corticosteroides puede derivar en la remisión clínica.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El papel de los corticosteroides en el choque séptico ha sido controversial, con estudios anteriores que informan los efectos beneficiosos y los efectos perjudiciales. Últimamente, se ha señalado que los corticosteroides suplementarios son beneficiosos en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su administración rutinaria en casos de choque séptico. Por otra parte, una revisión sistemática de corticosteroides de ciclo corto y dosis altas no respaldó su administración. No obstante, los metaanálisis y una revisión señalan que ciclos más largos (5 a 11 días) de corticosteroides a dosis bajas pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente del vasopresor.

Efectos en el sistema inmune

Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Debido a presentaciones raras de reacciones cutáneas y reacciones anafilácticas/anafilactoides (p.ej., broncoespasmos), en pacientes que reciben corticosteroides parenterales, se deben tomar las medidas de precaución necesarias antes de la administración, especialmente cuando el paciente presenta antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos sobre el sistema endocrino

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual, se indica el aumento de la posología de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Las dosis farmacológicas de corticosteroides administradas por períodos prolongados pueden derivar en la supresión hipotalámica-pituitaria-adrenal (hpa) (insuficiencia adrenocortical secundaria). El grado y duración de la insuficiencia adrenocortical producida es variable entre los pacientes y depende de la dosis, frecuencia, tiempo de administración y duración de la terapia con glucocorticoides.

Además, si se interrumpe abruptamente la administración de glucocorticoides, se puede producir una insuficiencia suprarrenal aguda que conlleve a un desenlace fatal.

La insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamentos se puede, por lo tanto, minimizar mediante la reducción gradual de la posología. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses luego de la interrupción de la terapia; por consiguiente, en cualquier situación de estrés que se produzca durante ese período, se debe reincorporar la terapia hormonal.

Un "síndrome de abstinencia" al esteroide, aparentemente no relacionado con la insuficiencia adrenocortical, se puede producir también tras la interrupción abrupta de la administración de glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas tales como: anorexia, náuseas, vómitos, letargo, dolor de cabeza, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se piensa que estos efectos se producen debido al cambio repentino en la concentración de glucocorticoides más que a los niveles bajos de glucocorticoides.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Puesto que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de cushing, se debe evitar la administración de glucocorticoides en pacientes con esta enfermedad.

Existe un efecto aumentado de los corticosteroides en pacientes que padecen de hipotiroidismo.

Metabolismo y nutrición

Los corticosteroides, incluida la hidrocortisona, pueden aumentar la glucosa en la sangre, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a aquellos en terapia con corticosteroides a largo plazo a la diabetes mellitus.

Efectos psiquiátricos

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticoesteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad, y depresión grave hasta claras manifestaciones psicóticas. Por otra parte, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden agravarse por causa de la administración de corticoesteroides.

Se pueden producir reacciones psiquiátricas adversas potencialmente severas a causa de los esteroides sistémicos. Los síntomas típicos surgen en el plazo de unos pocos días o semanas de haber comenzado el tratamiento. La gran parte de las reacciones se recupera luego de la reducción de la dosis o de la interrupción, aunque puede que sea necesario un tratamiento específico. Se han informado efectos psicológicos luego de la interrupción de corticosteroides; sin embargo, se desconoce la frecuencia. Se debe animar a los pacientes/cuidadores a buscar ayuda médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha de ánimo depresivo o de ideas suicidas. Los pacientes/cuidadores deben alertar de posibles perturbaciones psiquiátricas que puedan ocurrir, ya sea durante o inmediatamente después de la disminución gradual/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos del sistema nervioso

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con trastornos convulsivos.

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con miastenia gravis (consulte también la declaración sobre miopatía en la sección efectos musculoesqueléticos).

Se han informado eventos médicos severos asociados a las vías de administración intratecal/epidural.

Se han publicado informes de lipomatosis epidural en pacientes que reciben corticosteroides, normalmente con una administración a largo plazo en altas dosis.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos oculares

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (crsc).

Los corticosteroides deberán administrarse cautelosamente en pacientes con herpes simple ocular debido a la posibilidad de perforación de la córnea.

La administración prolongada de corticosteroides puede producir cataratas subcapsular posterior y catarata nuclear (particularmente en niños), exoftalmos, o un incremento en la presión intraocular, lo que puede derivar en glaucoma acompañado de un posible daño a los nervios ópticos. El establecimiento de infecciones secundarias fúngicas y virales del ojo se puede potenciar aún más en pacientes que reciben glucocorticoides.

Se ha asociado la terapia con corticosteroides a una coriorretinopatía serosa central, que puede provocar el desprendimiento de la retina.

Efectos cardíacos

Los efectos adversos de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, tales como la dislipidemia y la hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados que presentan factores existentes de riesgo cardiovascular a efectos cardiovasculares adicionales, en el caso de que se utilicen altas dosis y ciclos prolongados.

En consecuencia, en tales pacientes se deben emplear los corticosteroides con sensatez y se debe poner atención a la modificación del riesgo y al monitoreo cardíaco adicional, si es que es necesario. La terapia de dosis baja puede reducir la incidencia de las complicaciones en la terapia con corticosteroides.

Los corticoides sistémicos deberán administrarse con cautela y solamente si es estrictamente necesario, en casos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Efectos vasculares

Se ha informado trombosis, incluido el tromboembolismo venoso, a causa de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes que presenten o que puedan estar predispuestos a presentar trastornos tromboembólicos.

Los esteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe un acuerdo universal sobre si los corticosteroides, de por sí, son los responsables de las úlceras pépticas halladas durante la terapia; sin embargo, la terapia con

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucocorticoides puede enmascarar los síntomas de la úlcera péptica, de manera que a perforación o la hemorragia se pueden producir sin dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar la peritonitis u otros signos o síntomas asociados a trastornos gastrointestinales tales como perforación, obstrucción o pancreatitis. El riesgo de desarrollar úlceras gastrointestinales aumenta en combinación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aíne).

Los corticoesteroides deberán administrarse con cautela en colitis ulcerativa no específica, principalmente cuando exista la probabilidad de perforación inminente, abscesos u otra infección piogénica; diverticulitis, anastomosis intestinal reciente; úlcera péptica activa o latente.

Efectos hepatobiliares

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la interrupción de la terapia. Por lo tanto, se necesita de un monitoreo adecuado.

La hidrocortisona puede tener un mayor efecto en los pacientes con hepatopatía, debido a que el metabolismo y la eliminación de la hidrocortisona disminuyen significativamente en estos pacientes.

Efectos musculoesqueléticos

Se ha descrito miopatía aguda con el uso de dosis altas de corticoesteroides, con alta frecuencia en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (p. Ej., miastenia gravis), o en pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticolinérgicos, tales como bloqueadores neuromusculares (p. Ej., pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede involucrar los músculos oculares y respiratorios, y puede conducir a cuádruparesia. Pueden ocurrir elevaciones en los niveles de creatinquinasa. La mejoría clínica o la recuperación después de la suspensión de los corticoesteroides pueden tardar semanas o años.

La osteoporosis se asocia generalmente a la administración a largo plazo y altas dosis de glucocorticoides. Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con osteoporosis.

Trastornos renales y urinarios

Los corticosteroides deberán administrarse con cautela en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas complementarias

La hidrocortisona puede provocar un aumento en la presión sanguínea, retención de sal y agua, y un aumento en la excreción de potasio. Puede que sea necesaria la restricción de sal en la dieta y la administración de suplementos de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticoesteroides sistémicos no están indicados y por lo tanto no se deben administrar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas; un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad, 2 semanas y 6 meses después de la lesión, en pacientes con succinato sódico de metilprednisolona en comparación con placebo. La asociación causal con el tratamiento con succinato sódico de metilprednisolona no se ha establecido.

Otros

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son dependientes del tamaño de la dosis y de la duración del tratamiento, se debe tomar una decisión acerca del riesgo/beneficio en cada caso individual, la cual va desde la dosis y duración del tratamiento hasta si se debe administrar una terapia diaria o intermitente.

Se debe administrar la dosis más baja posible de corticosteroides a fin de controlar la condición bajo tratamiento y, cuando la reducción en la posología sea posible, esta debe ser gradual.

La aspirina y los agentes antiinflamatorios no esteroideos deberán administrarse cuidadosamente en conjunto con los corticosteroides (consulte la sección 4.5 interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Después de la administración de corticoesteroides sistémicos se han informado crisis de feocromocitoma, que pueden ser fatales. Los corticosteroides solamente se deben administrar a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación apropiada del riesgo/beneficio.

Administración en niños

El preservante alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos serios, incluido el "síndrome del jadeo", y con muerte en pacientes pediátricos. Si bien las dosis terapéuticas normales de este producto por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente más bajas que aquellas informadas en relación con el "síndrome del jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico en la que se puede producir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para desintoxicar el químico. Los infantes prematuros y con bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad.

La cantidad de alcohol bencílico por cada ml de solvente del compartimento superior es de 9 mg.

Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides.

Se puede suprimir el crecimiento en niños a los que se les administra una terapia con glucocorticoides a largo plazo y con dosis divididas diarias. El uso de tal régimen deberá restringirse a las indicaciones más serias.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

En niños, altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis.

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:

- Posología y grupo etario

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

- Posología y grupo etario

Posología y grupo etario

Esta preparación puede administrarse mediante inyección o infusión intravenosa o mediante inyección intramuscular. El método preferido para administración inicial en urgencias es la inyección intravenosa.

Luego del período inicial de la urgencia, deberá considerarse el uso de una preparación inyectable de acción prolongada o una preparación oral. El tratamiento se inicia administrando el medicamento intravenosamente en un período de 30 segundos (p. ej., para una cantidad de succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona) o de 10 minutos (p. ej., para 500 mg o más).

En general, deberá continuarse el tratamiento con corticoesteroides a dosis altas únicamente hasta que la condición del paciente se haya estabilizado, usualmente no más de 48-72 horas. Aunque no son frecuentes los efectos adversos asociados con el tratamiento de corto plazo y dosis altas, se ha reportado ocurrencia de úlcera péptica. En estos casos, el tratamiento profiláctico con antiácidos puede estar indicado.

Se observó hipernatremia en casos con necesidad de continuar el tratamiento con dosis altas de hidrocortisona por más de 48-72 horas. Bajo tales circunstancias, puede resultar aconsejable sustituir el succinato sódico de hidrocortisona por un corticoide que contenga succinato sódico de metilprednisolona, el cual causará menor o ninguna retención de sodio.

La dosis inicial varía entre 100 mg a 500 mg o más (cantidad de hidrocortisona

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equivalente al succinato sódico de hidrocortisona) dependiendo de la severidad de la condición.

Esta dosis puede repetirse a intervalos de 2, 4, o 6 horas según lo indique la respuesta y condición clínica del paciente. Si bien la dosis puede reducirse en lactantes y niños, esta se rige más por la gravedad de la condición y respuesta del paciente que por la edad o peso corporal, aunque no deberá ser inferior a 25 mg diarios.

Los pacientes sometidos a estrés grave, luego de tratamiento con corticoesteroides deberán observarse estrechamente en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenocortical.

El tratamiento con corticoesteroides debe considerarse como coadyuvante, y no como reemplazo del tratamiento convencional.

En pacientes con hepatopatía, puede existir un mayor efecto (ver sección 4.4) y podría considerarse la reducción de la dosis.

Preparación de las Soluciones.

Los medicamentos de uso parenteral deberán inspeccionarse visualmente a fin de descartar la presencia de partículas y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el recipiente lo permitan.

Instrucciones para el uso del vial de dos compartimientos Act-O-Vial.

1. Presione el activador plástico para forzar la entrada del diluyente al compartimiento inferior.
2. Agite suavemente para efectuar la solución.
3. Quite la pestaña plástica de la cubierta central del tapón
4. Esterilice la parte superior del tapón-pistón con un germicida apropiado.

Nota: Antes de proceder, se deben completar los pasos 1 hasta el 4.

5. Inserte la aguja haciendo escuadra respecto del centro del tapón-pistón hasta que la punta sea visible.

4. Invierta el vial y retire la dosis.

Para inyección intramuscular o inyección intravenosa no se requiere dilución adicional.

Para infusión intravenosa, prepare primero la solución en la forma como se acabó de describir. La solución de 100 mg puede luego agregarse a volúmenes de 100 a 1000 mL de dextrosa al 5% en agua (o de solución salina isotónica o dextrosa al 5% en

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



solución salina isotónica en caso que el paciente no tenga restricción de sodio). En aquellos casos en donde sea aconsejable la administración de un pequeño volumen de fluido, pueden agregarse 100 mg a 3000 mg (de hidrocortisona equivalente al succinato sódico de hidrocortisona) a 50 mL de los diluentes anteriores. Las soluciones resultantes son estables durante por lo menos 4 horas y pueden administrarse ya sea directamente o mediante un dispositivo "piggy-back" IV.

3.1.9.3. OLIMEL N9E

Expediente : 20033258
Radicado : 20201169996 / 20201186983
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 100 ml contiene: Aceite de oliva refinado + Aceite de soya refinado 4,0 g, Alanina 0,824 g, Arginina 0,558 g, Acido Aspártico 0,165 g, Acido Glutámico 0,284 g, Glicina 0,395 g, Histidina 0,34 g, Isoleucina 0,284 g, Leucina 0,395 g, Acetato de Lisina 0,632 g (equivalente a Lisina 0,448 g), Metionina 0,284 g, Fenilalanina 0,395 g, Prolina 0,34 g, Serina 0,225 g, Treonina 0,284 g, Triptófano 0,095 g, Tirosina 0,015 g, Valina 0,364 g, Acetato de Sodio Trihidratado 0,150 g, Glicerofosfato de sodio Monohidratado 0,367 g, Cloruro de Potasio 0,224 g, Cloruro de Magnesio Hexahidratado 0,203 g, Cloruro de Calcio Dihidratado 0,052 g, Glucosa monohidrato 12,1 g (equivalente a Glucosa anhidra 11,00 g).

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones:

Nutrición parenteral para adultos y niños de más de 2 años de edad, cuando es imposible, insuficiente o está contraindicada la nutrición oral o enteral.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al huevo o a las proteínas de soya, a los componentes del envase o a cualquiera de los ingredientes, incluidas las sustancias activas y/o los excipientes.
- Anomalías congénitas del metabolismo de aminoácidos.
- Hiperlipidemia grave o trastornos graves del metabolismo de los lípidos caracterizados por Hipertrigliceridemia.
- Hiperglucemia severa.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las formulaciones de OLIMEL N9E con electrolitos no se deben administrar a pacientes con concentraciones plasmáticas elevadas de sodio, potasio, magnesio, calcio y/o fósforo.
- En neonatos prematuros, bebés y niños menores de dos años.

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:

- Advertencias y precauciones.
- Posología y forma de administración.
- Embarazo, lactancia y fertilidad
- Reacciones Adversas
- Inserto versión ccids40220190702

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para continuar con el proceso de aprobación de inserto el interesado debe complementar los diferentes ítems con la siguiente información:

ADVERTENCIAS

- La perfusión debe interrumpirse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de una reacción alérgica (como fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas o disnea).
- Las soluciones que contengan dextrosa deben usarse con precaución en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz.
- Ceftriaxona no debe administrarse simultáneamente con soluciones intravenosas que contengan calcio, incluido OLIMEL N9E, a través de la misma línea de perfusión (Ej., A través del conector en Y) debido al riesgo de precipitación de ceftriaxona-sal de calcio. Si se usa la misma línea de perfusión para administración secuencial, la línea debe enjuagarse completamente con un líquido compatible entre infusiones.
- Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan émbolos vasculares pulmonares e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales. La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el torrente sanguíneo. Además de la inspección de la solución, el equipo de perfusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados. Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la perfusión y debe iniciarse la evaluación médica.

- No se deben realizar adiciones a la bolsa sin antes verificar la compatibilidad, ya que la formación de precipitados o la desestabilización de la emulsión de lípidos podría provocar la oclusión vascular.
- Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la Hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas. La monitorización sintomática y de laboratorio cuidadosa para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e Hiperglucemia puede ayudar a reconocer infecciones tempranas. La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.
- El "síndrome de sobrecarga de grasa" puede ser causado por una administración inadecuada (Ej., Una sobredosis y/o velocidad de perfusión más alta que la recomendada, consulte las Secciones Reacciones Adversas y Sobredosis); sin embargo, los signos y síntomas de este síndrome también pueden ocurrir cuando el producto se administra de acuerdo con las instrucciones. La capacidad reducida o limitada de metabolizar los lípidos contenidos en OLIMEL N9E acompañado de una depuración plasmática prolongada puede provocar un síndrome de sobrecarga de grasa. Este síndrome se asocia con un deterioro repentino en la condición clínica del paciente y se caracteriza por hallazgos como fiebre, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos de la coagulación, Hiperlipidemia, infiltración grasa en el hígado (hepatomegalia), deterioro de la función hepática y manifestaciones del sistema nervioso central (por ejemplo, coma). El síndrome generalmente es reversible cuando se detiene la perfusión de la emulsión de lípidos.
- Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones. Este síndrome ha sido reportado con productos similares.

- Si la mezcla final administrada es Hipertónica, puede causar irritación venosa si se administra en una vena periférica. No administrar a través de una vena periférica.
- OLIMEL N9E solo debe ser administrado a través de una vena central.
- No conecte las bolsas en serie para evitar la embolia gaseosa debido al posible gas residual contenido en la bolsa principal.

PRECAUCIONES

- Se ha reportado extravasación con la administración de OLIMEL N9E.
- No agregue otros medicamentos o sustancias a uno de los tres componentes de la bolsa ni a la emulsión reconstituida sin antes confirmar su compatibilidad y la estabilidad de la preparación resultante (en particular, la estabilidad de la emulsión lipídica).
- Antes de comenzar la perfusión deben corregirse los trastornos graves del equilibrio hidroelectrolítico, los estados de sobrecarga graves de líquidos y los trastornos metabólicos graves.
- Monitoree el balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, los triglicéridos séricos, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre, la función hepática y renal y el hemograma, incluidas las plaquetas y los parámetros de la coagulación durante el tratamiento.

Cardiovascular

Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado del fluido debe ser monitorizado de cerca.

Gastrointestinal

Use con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave, incluida colestasis o enzimas hepáticas elevadas. Los parámetros de la función hepática deben ser monitorizados de cerca.

Endocrino y Metabolismo

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos la administración de nutrientes inadecuados o excesivos o de una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.

Se debe controlar con regularidad las concentraciones séricas de triglicéridos y la capacidad del cuerpo para metabolizar los lípidos. Si se sospecha una anomalía en el metabolismo de los lípidos, se recomienda el control de los triglicéridos en suero según sea clínicamente necesario.

En caso de Hiperglucemia, la velocidad de perfusión de OLIMEL N9E debe ajustarse y/o administrarse insulina.

Renal

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.
- Se deben corregir los trastornos severos de equilibrio de agua y electrolitos, los estados de sobrecarga de líquidos severos y los trastornos metabólicos graves antes de comenzar la perfusión.

Pediatría

No se han realizado estudios en la población pediátrica.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Los lípidos contenidos en esta emulsión pueden interferir con los resultados de ciertas pruebas de laboratorio

Población geriátrica

En general, la selección de dosis para un paciente geriátrico debe realizarse con precaución y reflejar la mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

NUEVA POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forma de administración

Para un solo uso.

Se recomienda que, después de abrir la bolsa, el contenido se use inmediatamente y no se almacene para la perfusión posterior.

Consulte las instrucciones sobre la administración, preparación y manejo de la emulsión para perfusión.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su alta osmolaridad, OLIMEL N9E solo se debe administrar a través de una vena central.

Aunque hay un contenido natural de oligoelementos y vitaminas en el producto, los niveles son insuficientes para cumplir con los requisitos del cuerpo. Los elementos trazas y vitaminas deben ser agregados en cantidades suficientes para cumplir con los requerimientos individuales del paciente y evitar el desarrollo de deficiencias.

Posología y forma de administración.

La dosificación depende del gasto de energía, el estado clínico del paciente, el peso corporal y la capacidad de metabolizar los componentes de OLIMEL N9E, así como energía o proteínas adicionales administradas por vía oral/enteral. Por lo tanto, el tamaño de la bolsa debe elegirse en consecuencia.

Los requisitos diarios promedio para los adultos son:

- 0.16 a 0.35 g de nitrógeno/kg de peso corporal (1 a 2 g de aminoácidos/kg) dependiendo del estado nutricional del paciente y el grado de estrés catabólico.
- 20 a 40 kcal/kg
- 20 a 40† ml de líquido/kg, o 1 a 1,5 ml por kcal gastada.

† Esto depende de no alimentar en exceso las calorías o proteínas del paciente.

En adultos

Dosis máxima diaria

Usualmente la velocidad de flujo es incrementada gradualmente durante la primera hora sin exceder los 1,8 mL/kg/hora.

Debido al contenido de aminoácidos, la dosis máxima diaria es de 35 mL/kg de peso corporal (equivalente a 1,99 g de aminoácidos, 3,85 g de glucosa y 1,4 g de lípidos por kg), es decir, 2.450 mL de la emulsión para perfusión para un paciente que pese 70 kg.

Las directrices para la velocidad máxima por hora recomendada de perfusión y el volumen por día para pacientes pediátricos son:

En niños mayores de 2 años y adolescentes

Dosis Máxima Diaria

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^b OLIMEL N9E	Dosis Máxima Diaria Recomendada ^a	Dosis Máxima Diaria ^c OLIMEL N9E
Líquidos (mL/kg/d)	60 – 120	25	50 – 80	35
Aminoácidos (g/kg/d)	1 – 2 (hasta 2.5)	1.4	1 – 2	2.0
Glucosa (g/kg/d)	1.4 - 8.6	2.8	0.7 - 5.8	3.9
Lípidos (g/kg/d)	0.5 – 3	1.0	0.5 – 2 (hasta 3)	1.4
Energía total (kcal/kg/d)	30-75	26.8	20-55	37.5

a: Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: La concentración de Magnesio es el factor límite para la dosis máxima diaria en el grupo de 2 a 11 años de edad.

c: Las concentraciones de Aminoácidos y Magnesio son los factores límite para la dosis máxima diaria en el grupo de 12 a 18 años de edad

Velocidad Máxima por hora

Componente	2 a 11 años		12 a 18 años	
	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^b OLIMEL N9E	Velocidad Máxima por Hora Recomendada ^a	Velocidad Máxima por Hora ^c OLIMEL N9E
Líquidos (mL/kg/h)	N/A	3.3	N/A	2.1
Aminoácidos (g/kg/h)	0.20	0.19	0.12	0.12
Glucosa (g/kg/h)	0.36	0.36	0.24	0.23
Lípidos (g/kg/h)	0.13	0.13	0.13	0.08

a: Valores recomendados según Guías 2018 ESPGHAN/ESPEN/ESPR

b: La concentración de Glucosa es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 2 a 11 años de edad.

c: La concentración de Aminoácidos es el factor límite para la velocidad máxima por hora en el grupo de 12 a 18 años de edad.

La dosis máxima diaria no debe excederse en pacientes adultos y pediátricos. Debido a la composición estática de la bolsa multi-cámara, la capacidad de satisfacer simultáneamente todas las necesidades de nutrientes del paciente puede no ser posible. Puede existir situaciones clínicas en las cuales los pacientes requieran cantidades de nutrientes que varíen de la composición de la bolsa estática. En esta situación, debe tenerse en cuenta el impacto de cualquier ajuste de volumen (dosis) y el efecto resultante tendrá en la dosificación de todos los demás componentes de nutrientes de OLIMEL N9E.

La velocidad de flujo debe aumentarse gradualmente durante la primera hora. El índice de flujo de administración debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se administre, la ingesta diaria de volumen y la duración de la perfusión.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración recomendada de la perfusión para una bolsa de nutrición parenteral es de 12 a 24 horas. El tratamiento con nutrición parenteral puede continuarse durante el tiempo que lo requiera la condición del paciente.

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

Reacciones Adversas a partir de Ensayos clínicos y posteriores a la comercialización.

Se evaluó la seguridad y la eficacia clínica de OLIMEL en un estudio aleatorizado doble ciego con un control activo durante cinco días. Veintiocho (28) pacientes con diferentes condiciones médicas (ayuno postoperatorio, desnutrición severa, ingesta enteral insuficiente o prohibida) se incluyeron en el grupo OLIMEL y recibieron el medicamento hasta 40 ml/kg/día.

Sistema de clasificación de órganos	MedDRA Términos Preferidos	Frecuencia ^a
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad que incluyen hiperhidrosis, pirexia, escalofríos, dolor de cabeza, erupción cutánea (eritematosa, papular, pustular, macular, erupción generalizada), prurito, sofocos, disnea	No conocida ^b
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuente ^a
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido Hipertrigliceridemia	Frecuente ^a Frecuente ^a
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Diarrea Nauseas Vómitos	Frecuente ^a Frecuente ^a Frecuente ^a No conocida ^b
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente ^a
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Extravasación que en la zona de perfusión puede ocasionar: dolor, irritación, hinchazón/edema,	No conocida ^b

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	eritema/calor, necrosis de la piel, ampollas/vesículas, inflamación, induración, tirantez de piel	
--	---	--

a: la frecuencia se define como Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

b: Reacciones adversas al fármaco durante la experiencia posterior a la comercialización con OLIMEL

Otras reacciones (de clase)

Lo siguiente ha sido reportado con otros productos similares:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Trombocitopenia.
- Trastornos hepato biliares: Colestasis, hepatomegalia, ictericia.
- Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento: enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral
- Trastornos del sistema inmunológico: Incremento de la fosfatasa alcalina sanguínea, incremento de las transaminasas, incremento de la bilirrubina sanguínea, incremento de enzimas hepáticas.
- Trastornos renales y urinarios: azotemia.
- Trastornos vasculares: precipitados vasculares pulmonares (embolia vascular pulmonar e insuficiencia pulmonar)
- Síndrome de sobrecarga de grasa

3.1.9.4. RIVOTRIL TABLETAS 2,0 MG RIVOTRIL TABLETAS 0,5 MG RIVOTRIL SOLUCIÓN ORAL 2,5 MG/ML

Expediente : 63502 / 63504 / 63503
Radicado : 20191238468 / 20191239645 / 20191239650 / 20201229996 /
20201229995 / 20201229942
Fecha : 04/12/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta contiene 2 mg de Clonazepan

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Cada tableta contiene 0.5 mg de Clonazepan
- Cada mL contiene 2.5 mg de Clonazepan

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta
- Solución oral

Indicaciones:

Epilepsia

Rivotril está indicado -principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento- en la mayoría de las formas de epilepsia, especialmente las crisis de ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas; el síndrome de lennox-gastaut; y las crisis mioclónicas y atónicas. En lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de west) y las crisis tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia como apoyo a las terapias de comportamiento. Mayores de 18 años

Contraindicaciones:

Rivotril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes del medicamento, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave, dado que las benzodiacepinas pueden provocar una encefalopatía hepática.

Los comprimidos y gotas de rivotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

Las ampollas de rivotril contienen alcohol bencílico. Se han notificado casos de deficiencias neuropsiquiátricas permanentes y de insuficiencia multiorgánica asociados al alcohol bencílico, por lo que se evitará la administración a neonatos, sobre todo a los prematuros.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2020012356, 2020012251 Y 2020012253, con el fin de aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.7, respecto a lo siguiente:

1. En relación con la posología, la Comisión Revisora recomendó la aprobación de la siguiente información adicional:

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





*“Clonazepam se recomienda en el tratamiento agudo de las crisis de pánico.
(...)”*

Duración del tratamiento:

No está establecida la seguridad y eficacia de clonazepam en el tratamiento de trastorno de pánico por más de 9 semanas.

Por recomendación de especialista se haya instaurado tratamiento prolongado al momento de suspender el tratamiento se intentará la retirada gradual, con reducción de la dosis a razón de 0,25 mg cada 3 días, hasta retirar por completo el medicamento y con un seguimiento estrecho del paciente.”

Y la consecuente eliminación de la siguiente información:

“Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se prolongue durante un mínimo de 12-24 meses y, en ciertos casos, indefinidamente. Tras al menos 1 año de respuesta”

A este respecto, nos permitimos informar que el titular del registro sanitario considera que, tomando como base la evidencia clínica disponible, la adición de información recomendada por la Comisión Revisora no es adecuada toda vez que Rivotril (clonazepam) corresponde a una alternativa terapéutica actualmente aprobada para tratar los trastornos de pánico como apoyo a las terapias de comportamiento (Acta 03 de 2017, numeral 3.1.2.2). En este sentido, resulta relevante traer a colación que por definición clínica el “Trastorno de pánico” corresponde a un desorden psiquiátrico común con un curso crónico que puede tener un efecto devastador sobre quienes lo padecen en caso de no ser tratado adecuadamente; es decir, corresponde a una condición que requiere tratamiento de mantenimiento a largo plazo y va más allá del tratamiento agudo de ataques de pánico individuales.

2. Sobre la indicación la sala manifiesta lo siguiente:

“(...) Así mismo, la Sala considera que a la luz del estado del arte la indicación de trastornos de pánico para clonazepam por vía oral debe ser:

Trastorno de pánico

Clonazepam es un medicamento alternativo para uso a corto plazo en pacientes con trastorno de pánico, con o sin agorafobia cuando hayan fallado a terapias de comportamiento y medicamentos de primera línea. mayores de 18 años.”

De esta manera, y en línea con el sustento clínico, nos permitimos manifestar nuestro desacuerdo con la apreciación de la Comisión Revisora, por cuanto esto corresponde a una modificación drástica de la indicación actualmente aprobada que

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



no contempla la diferencia entre un ataque de pánico –agudo- y el trastorno de pánico, el cual como se describió en el numeral 1, corresponde a un desorden psiquiátrico común con un curso crónico que requiere tratamiento de mantenimiento a largo plazo y va más allá del tratamiento agudo de ataques de pánico individuales. Por ende, tal como se evidenció para sección de Posología, la recomendación para el tratamiento de mantenimiento del trastorno de pánico es de un mínimo de 12-24 meses y, en ciertos casos, indefinidamente.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda ratificar la indicación conceptuada en el acta 15 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.7, por cuanto la argumentación presentada por el interesado no despeja las dudas de la Sala respecto al balance beneficio riesgo, teniendo en cuenta que la información allegada, guías de tratamiento reconocidas y el estado del arte ratifican el concepto emitido por la sala en el sentido de no respaldar el uso crónico de Clonazepam en trastorno de pánico y que existe incertidumbre sobre los efectos adversos del medicamento a largo plazo en esta indicación.

Trastorno de pánico

Clonazepam es un medicamento alternativo para uso a corto plazo en pacientes con trastorno de pánico, con o sin agorafobia cuando hayan fallado a terapias de comportamiento y medicamentos de primera línea. Mayores de 18 años.

Y la posología, para el producto de la referencia, así:

Nueva posología

Clonazepam se recomienda en el tratamiento agudo de las crisis de pánico.

La dosis de Rivotril ha de ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica del paciente, la tolerabilidad del producto y la edad del paciente.

Las tabletas de 0,5 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad para facilitar la administración. Las tabletas de 2 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad o en cuartos para facilitar la administración. Las tabletas son ranuradas para permitir la administración de dosis menores. Para romper la tableta, sosténgalo con la ranura mirando hacia arriba y presione hacia abajo.

Posología habitual en la epilepsia

Antes de añadir Rivotril a una pauta de tratamiento anticonvulsivo ya en curso, se debe considerar que el uso de múltiples anticonvulsivos puede hacer que aumenten los efectos secundarios.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los lactantes se deben utilizar las gotas para un ajuste posológico óptimo. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración a los adultos de dosis diarias bajas en las fases iniciales del tratamiento.

El efecto de una dosis oral única de Rivotril comienza al cabo de 30 – 60 minutos y se mantiene durante 6 – 8 horas en los niños y 8 – 13 horas en los adultos. El efecto de una dosis i.v. es inmediato y se mantiene 2 – 3 horas.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al comienzo del tratamiento, es muy importante comenzar con una dosis baja de Rivotril y aumentar paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que se considere adecuada para el paciente.

La dosis inicial para lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso) es de 0,01 – 0,03 mg/kg/día, fraccionada en 2 o 3 tomas. La dosis debe aumentarse en no más de 0.25 – 0.5 mg cada 3 días hasta que se alcance una *dosis de mantenimiento* de aproximadamente 0,1 mg/kg/día, las convulsiones estén bajo control o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis. La *dosis máxima* en los niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día, y no debe sobrepasarse.

Si Rivotril se prescribe en gotas, éstas deben administrarse con una cuchara, mezcladas con agua, té o zumo de frutas si se desea.

De acuerdo con las dosis establecidas para los niños de hasta 10 años (véase más arriba) y los adultos (véase más adelante), para los niños y adolescentes de 10 a 16 años puede recomendarse una dosis inicial de 1 – 1,5 mg/día, fraccionada en 2 – 3 tomas. La dosis inicial es de 1 – 1,5 mg/día, fraccionada en 2 – 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0.25 – 0.5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individual (por lo general, 3 – 6 mg/día).

La *dosis inicial* para los adultos no debe sobrepasar los 1,5 mg/día, fraccionada en 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0.5 mg cada 3 días hasta que las convulsiones estén bien controladas o los efectos secundarios impidan seguir aumentándola. La *dosis de mantenimiento* debe ajustarse en cada paciente en función de la respuesta individual. Habitualmente, suele bastar con una dosis de mantenimiento de 3 – 6 mg diarios. La dosis terapéutica máxima para los adultos es de 20 mg diarios y no debe sobrepasarse.

La dosis total diaria debe fraccionarse en 3 tomas iguales. Si éstas no son iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de acostarse. Se aconseja alcanzar la dosis de mantenimiento al cabo de 1 – 3 semanas de tratamiento. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la dosis diaria total puede administrarse en una sola toma antes de acostarse.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de agregar Rivotril a un régimen antiepiléptico previo, ha de tenerse en cuenta que el empleo de múltiples antiepilépticos puede provocar un aumento de los efectos secundarios.

Posología en los trastornos de pánico (angustia)

Adultos

La dosis inicial para los adultos con trastornos de pánico es de 0.25 mg dos veces al día (0.5 mg/día).

Al cabo de 3 días puede aumentarse la dosis a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Los aumentos siguientes de la dosis pueden realizarse a intervalos de 3 días hasta que el trastorno de pánico está controlado o hasta que los efectos secundarios lo permitan.

La dosis de mantenimiento es habitualmente de 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez alcanzada una dosis estable, se puede cambiar a una dosis diaria en una toma, habitualmente al costarse.

Duración del tratamiento: No está establecida la seguridad y eficacia de clonazepam en el tratamiento de trastorno de pánico por más de 9 semanas.

Por recomendación de especialista se haya instaurado tratamiento prolongado al momento de suspender el tratamiento se intentará la retirada gradual, con reducción de la dosis a razón de 0,25 mg cada 3 días, hasta retirar por completo el medicamento y con un seguimiento estrecho del paciente.

Si se produce una recaída, el paciente comenzará a tomar de nuevo la medicación

Pautas posológicas especiales

Ancianos

En los pacientes ancianos debe usarse la menor dosis posible (v. 2.5.5 Uso en poblaciones especiales); Uso en geriatría. Los ancianos requieren un cuidado especial durante el incremento gradual de la dosis.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en pacientes con insuficiencia renal; ahora bien, considerando la farmacocinética del clonazepam, no

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es preciso ajustar la dosis en tales pacientes (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se debe tratar con clonazepam a los pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.3 Contraindicaciones). En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe administrar la menor dosis posible.

Epilepsia

El clonazepam puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios), en cuyo caso hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Como ocurre con cualquier otro antiepiléptico, el tratamiento con clonazepam, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse de forma brusca, sino que ha de retirarse de forma gradual (v. 2.6 Reacciones adversas).

Trastornos de pánico (angustia)

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en el tratamiento del trastorno de pánico en niños

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1. FLUCONAZOL

Radicado : 20201223910

Fecha : 27/11/2020

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos emite La presente unificación, que aplica para todos los productos con el principio activo fluconazol, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

- Cada cápsula contiene fluconazol 150 mg
- Cada cápsula contiene fluconazol 200 mg
- Cada ampolla de solución inyectable contiene: 100 mg de fluconazol.
- Cada 100 ml de solución para perfusión contiene: 200 mg de fluconazol.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada ml de suspensión oral reconstituida contiene 10 mg de fluconazol.
- Cada ml de suspensión oral reconstituida contiene 40 mg de fluconazol

FORMA FARMACÉUTICA:

- Cápsula
- Solución inyectable
- Polvo para reconstituir a suspensión oral

INDICACIONES

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis, incluyendo meningitis e infecciones en otros sitios (pulmonar, etc) candidemia, candidiasis diseminada y en otras formas invasoras de infección, prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia. Dermatomicosis (tinea pedis, corporis, cruris, onicomicosis y candidiasis cutánea).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos. La administración conjunta de terfenadina está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis múltiples de fluconazol de 400 mg/día o mayores. La administración conjunta con otros fármacos que se conoce prolonga el intervalo QT y que se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 como cisaprida, astemizol, eritromicina, pimozida y quinidina, está contraindicada en los pacientes que reciben fluconazol.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Tinea capitis

Fluconazol no debe ser administrado para la infección por *Tinea capitis*.

Criptococosis

La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de la criptococosis en otros lugares (p. ej.: criptococosis pulmonar y cutánea) es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Micosis endémicas profundas

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evidencia de la eficacia de fluconazol en el tratamiento de otras formas de micosis endémicas tales como la paracoccidioidomicosis, esporotricosis linfocutánea e histoplasmosis es limitada, lo que impide las recomendaciones de dosis específicas.

Sistema renal

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia suprarrenal

Se sabe que ketoconazol provoca insuficiencia suprarrenal; esto también podría ser aplicable a fluconazol, aunque solo se ha observado en raras ocasiones.

Sistema hepatobiliar

Fluconazol debe administrarse con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Fluconazol se ha asociado con casos raros de toxicidad hepática grave, incluyendo muerte, principalmente en pacientes con graves patologías médicas subyacentes. En los casos en que la hepatotoxicidad estuvo asociada a fluconazol, no se observó una relación con la dosis diaria total, duración del tratamiento, sexo o edad del paciente. Habitualmente, la hepatotoxicidad de fluconazol ha sido reversible tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que desarrollen alteraciones de las pruebas de función hepática durante el tratamiento con fluconazol, deben ser controlados para evitar un daño hepático más grave.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas que sugieran un efecto hepático grave (astenia importante, anorexia, náusea persistente, vómitos o ictericia). El tratamiento con fluconazol deberá interrumpirse inmediatamente y el paciente debe consultar a su médico.

Sistema cardiovascular

Algunos azoles, incluido fluconazol, se han asociado con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Fluconazol produce la prolongación del intervalo QT a través de la inhibición directa de la corriente rectificadora de los canales de potasio (I_{kr}). La prolongación del intervalo QT producida por otros medicamentos (como amiodarona) se puede ampliar a través de la inhibición del citocromo P450 (CYP) 3A4. Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de prolongación del QT y de *torsade de pointes* en pacientes que tomaban fluconazol. Estos casos incluían pacientes gravemente enfermos con

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



múltiples factores de riesgo, tales como alteración anatómica del corazón, anormalidades electrolíticas y/o medicación concomitante que podrían haber contribuido a su aparición. Los pacientes con hipopotasemia e insuficiencia cardíaca avanzada tienen un riesgo mayor de sufrir arritmias ventriculares potencialmente mortales y *torsade de pointes*.

Fluconazol debe ser administrado con precaución a pacientes con condiciones potencialmente arritmogénicas.

La administración concomitante con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y que se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP 3A4) está contraindicada.

Halofantrina

Se ha demostrado que Halofantrina prolonga el intervalo QTc a las dosis terapéuticas recomendadas y es sustrato del CYP3A4. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de fluconazol y halofantrina.

Reacciones Dermatológicas

Raramente, algunos pacientes han desarrollado reacciones cutáneas exfoliativas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica, durante el tratamiento con fluconazol. Los pacientes con infección por VIH están más predispuestos a presentar reacciones cutáneas graves frente a muchos fármacos. Si un paciente tratado con fluconazol por infección fúngica superficial presenta una erupción, que se considera atribuible a fluconazol, se deberá interrumpir el tratamiento con este fármaco. Si los pacientes con infecciones fúngicas invasivas o sistémicas desarrollan erupciones, deberán ser controlados cuidadosamente y el tratamiento con fluconazol deberá ser interrumpido si se desarrollan lesiones vesiculares o eritema multiforme.

Hipersensibilidad

En casos raros, se ha notificado anafilaxia.

Citocromo P450

Fluconazol es un inhibidor moderado del CYP2C9 y del CYP3A4. Fluconazol también es un inhibidor potente del CYP2C19. Se debe controlar a los pacientes tratados concomitantemente con Fluconazol y con medicamentos con estrecho margen terapéutico metabolizados a través del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terfenadina

La administración concomitante de fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día y terfenadina debe controlarse cuidadosamente.

Embarazo

Un estudio observacional ha indicado un mayor riesgo de aborto espontáneo en las mujeres tratadas con fluconazol durante el primer trimestre.

Se han notificado casos de malformaciones congénitas múltiples (como braquicefalia, displasia del oído, fontanela anterior grande, arqueamiento del fémur y sinostosis radio-humeral) en lactantes cuyas madres habían sido tratadas durante tres meses o más con dosis altas (400-800 mg al día) de fluconazol debido a la coccidioidomicosis. La relación entre los efectos mencionados y el empleo de fluconazol no está clara.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No debe utilizarse fluconazol durante el embarazo, excepto para las infecciones potencialmente mortales.

Lactancia

Fluconazol pasa a la leche materna alcanzando concentraciones similares a las plasmáticas. Se puede mantener la lactancia tras la administración de una dosis única de 150 mg de fluconazol. La lactancia no se recomienda tras la administración de dosis múltiples o después de una dosis elevada de fluconazol. Deben tenerse en cuenta los beneficios de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de Fluconazol por parte de la madre, así como cualquier posible reacción adversa en el lactante debido a Fluconazol o a la afección materna subyacente.

Fertilidad

Fluconazol no afecta a la fertilidad de ratas macho o hembra. Iniciar medidas anticonceptivas eficaces en mujeres de edad fértil y continuar una semana después de la dosis final de fluconazol.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de Fluconazol sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Los pacientes deben ser advertidos acerca de los potenciales mareos o convulsiones que pueden surgir mientras toman Fluconazol y se debe advertir que no manejen máquinas ni conduzcan si ocurre cualquiera de estos síntomas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Oral
- Intravenosa

DOSIFICACIÓN:

Posología

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

Adultos

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Indicaciones</u>		<u>Posología</u>	<u>Duración del tratamiento</u>
Criptococosis	- Tratamiento de la meningitis criptocócica	Dosis de carga: 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 200 mg a 400 mg una vez al día	Habitualmente durará de 6 a 8 semanas. En infecciones con riesgo para la vida, la dosis diaria puede ser incrementada a 800 mg al día
	- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la criptococosis en pacientes con alto riesgo de recurrencia	200 mg una vez al día	Indefinido a la dosis de 200 mg al día
Coccidioidomicosis		200 mg a 400 mg una vez al día	11 meses a 24 meses o más dependiendo del paciente. Se puede valorar la dosis de 800 mg una vez al día para algunas infecciones y especialmente para la enfermedad meníngea
Candidiasis invasiva		Dosis de carga: 800 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 400 mg una vez al día	En general, la duración del tratamiento recomendada para la candidemia es de 2 semanas después del primer resultado negativo en un cultivo sanguíneo y la resolución de los signos y síntomas atribuibles a la candidemia

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de las candidiasis de las mucosas	- Candidiasis orofaríngea	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	7 a 21 días (hasta que la candidiasis orofaríngea esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candidiasis esofágica	Dosis de carga: de 200 mg a 400 mg el 1 ^{er} día Dosis posteriores: 100 mg a 200 mg una vez al día	14 a 30 días (hasta que la candidiasis esofágica esté en remisión). En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
	- Candiduria	200 mg a 400 mg una vez al día	7 a 21 días. En pacientes con la función inmune gravemente disminuida puede utilizarse durante períodos más largos de tiempo
	- Candidiasis atrófica crónica	50 mg una vez al día	14 días
	- Candidiasis mucocutánea crónica	50 mg a 100 mg una vez al día	Hasta 28 días. Dependiendo de la gravedad de la infección o del compromiso del sistema inmunitario de base, puede utilizarse durante períodos de tiempo más largos
Profilaxis de las recaídas de candidiasis de las mucosas en pacientes infectados por VIH quienes tienen alto riesgo de sufrir una recaída.	- Candidiasis orofaríngea	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica
	- Candidiasis esofágica	100 mg a 200 mg una vez al día o 200 mg 3 veces por semana	Período indefinido para los pacientes con supresión del sistema inmune crónica

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Candidiasis genital	- Candidiasis vaginal aguda - Balanitis por <i>Candida</i>	150 mg	Dosis única
	- Tratamiento y profilaxis de la candidiasis vaginal recurrente (más de 4 episodios al año)	150 mg cada tres días hasta un total de 3 dosis (día 1, 4 y 7) seguidos de 150 mg una vez a la semana como dosis de mantenimiento	Dosis de mantenimiento de 6 meses
Dermatomicosis	- <i>Tinea pedis</i> , - <i>Tinea corporis</i> , - <i>Tinea cruris</i> , - Infecciones por <i>Candida</i>	150 mg una vez a la semana o 50 mg una vez al día	2 a 4 semanas. En caso de infección por <i>Tinea pedis</i> puede requerir tratamiento hasta 6 semanas
	- <i>tinea unguium</i> (onicomicosis)	150 mg una vez a la semana	El tratamiento debe continuarse hasta que la uña infectada se reemplace (crezca uña no infectada). El sobrecrecimiento de la uñas de manos o pies puede requerir de 3 a 6 meses y de 6 a 12 meses respectivamente. Sin embargo, la velocidad de crecimiento puede variar ampliamente en los individuos y en función de la edad. Después de un tratamiento satisfactorio a largo plazo para las infecciones crónicas, las uñas, en ocasiones, pueden quedar desfiguradas

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Profilaxis de la infecciones por <i>Candida</i> en pacientes con neutropenia prolongada		200 mg a 400 mg una vez al día	El tratamiento debe comenzar varios días antes del comienzo anticipado de la neutropenia y durar hasta 7 días tras la recuperación de la neutropenia después de que el recuento de neutrófilos se eleve por encima de 1.000 células/mm ³
--	--	-----------------------------------	---

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática son limitados, por lo tanto, fluconazol debe ser administrado con precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Población pediátrica

En la población pediátrica, no debe excederse una dosis máxima de 400 mg al día.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que para infecciones similares en adultos, la duración del tratamiento está basado en la respuesta clínica y micológica del paciente. Fluconazol se administra como una dosis única diaria.

No se ha estudiado la farmacocinética de fluconazol en la población pediátrica con insuficiencia renal.

Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de las mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	La dosis inicial puede utilizarse el primer día para alcanzar los niveles del estado de equilibrio más rápidamente
- Candidiasis invasiva - Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de la meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la gravedad de la enfermedad
- Profilaxis de infecciones por Candida en pacientes inmunocomprometidos	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida (ver posología en adultos)

Adolescentes (de 12 a 17 años):

Dependiendo del peso y del desarrollo puberal, el prescriptor puede necesitar confirmar cuál es la posología más apropiada (adultos o niños). Los datos clínicos indican que los niños tienen un aclaramiento de fluconazol superior al observado en adultos. Dosis de 100, 200 y 400 mg en adultos corresponden a dosis de 3, 6 y 12 mg/kg en niños para obtener una exposición sistémica comparable.

No se ha establecido la seguridad y eficacia para la indicación de candidiasis genital en población pediátrica. Si el tratamiento para la candidiasis genital es imperativo en adolescentes (de 12 a 17 años), se establecerá la misma posología que en adultos.

Neonatos a término (0 a 27 días):

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los neonatos excretan fluconazol lentamente. Hay pocos datos farmacocinéticos que apoyen la posología en neonatos a término.

Grupo de edad	Posología	Recomendaciones
Neonatos a término (0 a 14 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 72 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 72 horas
Neonatos a término (15 a 27 días)	Se debe administrar la misma dosis que para lactantes y niños cada 48 horas.	No debe excederse una dosis máxima de 12 mg/kg cada 48 horas

Forma de administración

Fluconazol se puede administrar oralmente (cápsulas, polvo para suspensión oral y jarabe) o mediante perfusión intravenosa (solución para perfusión), dependiendo del estado clínico del paciente. No hay necesidad de cambiar la dosis al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuadas según la edad, el peso y la dosis. La formulación en cápsulas no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños. Están disponibles formulaciones líquidas orales de fluconazol que son más adecuadas en esta población.

Las cápsulas deben tragarse enteras con independencia de la ingesta de alimentos.

INTERACCIONES:

El uso concomitante de los siguientes medicamentos junto con fluconazol está contraindicado:

Cisaprida: Se han notificado acontecimientos cardíacos entre los que se incluye torsade de pointes en pacientes a los que se administró conjuntamente fluconazol y cisaprida. Un estudio controlado reveló que el uso concomitante de 200 mg de fluconazol una vez al día y de 20 mg de cisaprida 4 veces al día produjo un incremento significativo en los niveles plasmáticos de cisaprida y una prolongación del intervalo QTc. La coadministración de cisaprida está contraindicada en pacientes que estén recibiendo fluconazol.

Terfenadina: Se han realizado estudios de interacción debido a la aparición de disritmias cardíacas graves secundarias a la prolongación del intervalo QTc en pacientes que estaban recibiendo antifúngicos azólicos al mismo tiempo que terfenadina. Un estudio realizado con dosis diarias de 200 mg de fluconazol no

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



demostró prolongación del intervalo QTc. Otro estudio en el que se utilizaron dosis diarias de 400 y 800 mg de fluconazol demostró que fluconazol a dosis de 400 mg al día o mayores incrementa significativamente los niveles plasmáticos de terfenadina cuando ésta se recibe de forma concomitante. El uso combinado de fluconazol a dosis de 400 mg o superior conjuntamente con terfenadina está contraindicado. Se debe monitorizar cuidadosamente al paciente en la administración concomitante de terfenadina y fluconazol a dosis inferiores a 400 mg al día.

Astemizol: La administración concomitante de fluconazol con astemizol puede disminuir el aclaramiento de astemizol. El aumento resultante de las concentraciones plasmáticas de astemizol puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y astemizol está contraindicada.

Pimozida: Aunque no se han realizado estudios in vitro ni in vivo, la administración concomitante de fluconazol y pimozida puede dar lugar a una inhibición del metabolismo de pimozida. El aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida puede producir una prolongación del intervalo QT y en raras ocasiones torsade de pointes. La administración concomitante de fluconazol y pimozida está contraindicada.

Quinidina: Aunque no se ha estudiado in vitro o in vivo, la administración concomitante de fluconazol con quinidina puede resultar en una inhibición del metabolismo de quinidina. El uso de quinidina se ha asociado con una prolongación del intervalo y casos raros de torsade de pointes. La coadministración de fluconazol y quinidina está contraindicada.

Eritromicina: el uso concomitante de fluconazol y eritromicina puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte súbita cardíaca. La administración conjunta de fluconazol y eritromicina está contraindicada.

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos no está recomendado:

Halofantrina: Fluconazol puede aumentar la concentración plasmática de halofantrina por su efecto inhibitorio sobre el CYP3A4. El uso concomitante de fluconazol y halofantrina tiene el potencial de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad (prolongación del intervalo QT, torsade de pointes) y consecuentemente muerte cardíaca súbita. Esta combinación debe evitarse.

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos debe usarse con precaución:

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Amiodarona: La administración concomitante de fluconazol y amiodarona puede aumentar la prolongación del intervalo QT. Se debe tener precaución si el uso concomitante de fluconazol y amiodarona es necesario, en particular con dosis altas de fluconazol (800 mg).

El uso concomitante de fluconazol con los siguientes medicamentos puede requerir extremar la precaución o incluso ajustar la dosis:

Efecto de otros medicamentos en fluconazol

Rifampicina: La administración concomitante de fluconazol y rifampicina provocó una disminución en un 25% del AUC y un 20% de acortamiento de la semivida de fluconazol. Por ello, en pacientes que están recibiendo rifampicina de manera concomitante, se deberá considerar un incremento en la dosis de fluconazol.

Estudios de interacción han demostrado que, cuando se administra fluconazol oral conjuntamente con alimentos, cimetidina, antiácidos o en pacientes sometidos a radioterapia por trasplante de médula ósea, no se produce afectación clínicamente significativa en la absorción de fluconazol.

Hidroclorotiazida: En un estudio de interacción farmacocinética, la coadministración de varias dosis de hidroclorotiazida a voluntarios sanos que recibían fluconazol aumentó la concentración plasmática de fluconazol en un 40%. Con un efecto de dicha magnitud, no debería ser necesario modificar la pauta posológica de fluconazol en los sujetos que reciben diuréticos de forma concomitante.

Efecto de fluconazol en otros medicamentos

Fluconazol es un inhibidor moderado del citocromo P450 (CYP) isoenzimas 2C9 y 3A4. Fluconazol es además un inhibidor potente de isoenzima CYP2C19. Además de las interacciones observadas/documentadas mencionadas a continuación hay un riesgo de incrementar la concentración plasmática de otros compuestos metabolizados por CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 cuando se administran conjuntamente con fluconazol. Por tanto, siempre habrá que tener precaución cuando se empleen combinaciones con alguno de los siguientes fármacos y controlar cuidadosamente a los pacientes. Debido a la larga semivida de fluconazol, el efecto inhibidor enzimático persiste de 4 a 5 días después de suspender el tratamiento.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alfentanilo: Durante el tratamiento concomitante de fluconazol (400 mg) y alfentanilo por vía intravenosa (20 mcg/kg) en voluntarios sanos, el AUC₁₀ de alfentanilo se duplicó, probablemente mediante la inhibición del CYP3A4.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alfentanilo.

Amitriptilina, nortriptilina: Fluconazol aumenta el efecto de amitriptilina y nortriptilina. Al iniciar la administración concomitante y tras la primera semana de tratamiento se deben monitorizar los niveles 5-nortriptilina y/o S-amitriptilina. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina/nortriptilina.

Amfotericina B: La administración concomitante de fluconazol y amfotericina B a ratones infectados, tanto normales como inmunodeprimidos, tuvo el siguiente resultado: un pequeño efecto antifúngico aditivo en infecciones sistémicas por *C. albicans*, ausencia de interacción en infecciones intracraneales por *Cryptococcus neoformans*, y antagonismo de los dos medicamentos en infecciones sistémicas por *Aspergillus fumigatus*. Se desconoce la relevancia clínica de los resultados de estos estudios.

Anticoagulantes: En la experiencia postcomercialización, al igual que para otros antifúngicos azólicos, se han notificado acontecimientos hemorrágicos (cardenales, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, hematuria y melena), asociados con incrementos en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben fluconazol de forma concomitante con warfarina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol y warfarina, el tiempo de protombina se prolongó hasta 2 veces, probablemente debido a la inhibición del metabolismo de warfarina a través del CYP2C9. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes tipo cumarínico o derivados de la indandiona a la vez que fluconazol, el tiempo de protombina debería ser cuidadosamente monitorizado. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante warfarina.

Benzodiazepinas (de acción corta) p. ejemplo: midazolam, triazolam: Después de la administración oral de midazolam, fluconazol produjo aumentos sustanciales de las concentraciones de midazolam y de sus efectos psicomotores. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol y de 7,5 mg de midazolam por vía oral aumentaron el AUC de midazolam y la semivida de eliminación 3,7 y 2,2 veces, respectivamente. La administración concomitante de 200 mg de fluconazol al día y de 0,25 mg de triazolam por vía oral aumentaron el AUC de triazolam y la semivida de eliminación 4,4 y 2,3 veces, respectivamente. Se observaron efectos potenciados y prolongados de triazolam durante el tratamiento concomitante con fluconazol. Si es necesario el tratamiento concomitante con benzodiazepinas en pacientes en tratamiento con fluconazol, habrá que considerar el disminuir la dosis de benzodiazepinas, y los pacientes deberían ser monitorizados adecuadamente.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carbamazepina: Fluconazol inhibe el metabolismo de carbamazepina, habiéndose observado un aumento de los niveles séricos de carbamazepina del 30% tras la administración concomitante con fluconazol. Existe, por tanto, riesgo de desarrollar toxicidad por carbamazepina. Puede ser necesario ajustar la dosis de carbamazepina dependiendo de la concentración alcanzada y del efecto.

Antagonistas de los canales de calcio: El isoenzima CYP3A4 está implicado en el metabolismo de algunos antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, isradipino, amlodipino, verapamilo y felodipino). Fluconazol puede incrementar la exposición sistémica de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda la monitorización frecuente en busca de acontecimientos adversos cuando estos medicamentos se administren de forma concomitante con fluconazol.

Celecoxib: El tratamiento concomitante con fluconazol (200 mg al día) y celecoxib (200 mg), aumentó la C_{max} y el AUC de celecoxib en un 68% y un 134%, respectivamente. Puede ser necesario reducir la dosis de celecoxib a la mitad cuando se administre concomitantemente con fluconazol.

Ciclofosfamida: El tratamiento combinado con ciclofosfamida y fluconazol resulta en un aumento de los niveles séricos de bilirrubina y de creatinina. Se debe tener gran consideración del riesgo de elevación de los niveles séricos de bilirrubina y creatinina cuando se valore la utilización de esta combinación.

Fentanilo: Se ha notificado un caso mortal de intoxicación por fentanilo debido a la posible interacción del fentanilo y fluconazol. Además, en un estudio con voluntarios sanos, se ha evidenciado que fluconazol prolonga significativamente la eliminación de fentanilo. Elevadas concentraciones de fentanilo pueden producir depresión respiratoria. Los pacientes deben controlarse cuidadosamente por el riesgo potencial de depresión respiratoria. Puede ser necesario el ajuste de dosis de fentanilo.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: El riesgo de miopatía y de rabdomiolisis aumenta cuando se administra fluconazol concomitantemente con inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se metabolizan por el isoenzima CYP3A4, tales como atorvastatina y simvastatina, o por el CYP2C9, como fluvastatina. Si se considera necesario el tratamiento concomitante, el paciente debe ser monitorizado en busca de síntomas de miopatía o rabdomiolisis y se debe controlar la concentración de la creatinquinasa (CK). El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa debe interrumpirse si se elevan considerablemente las concentraciones de CK, o si se diagnostica o sospecha miopatía o rabdomiolisis.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ibrutinib: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, aumentan las concentraciones plasmáticas de ibrutinib y pueden incrementar el riesgo de toxicidad. Si no se puede evitar la combinación, reduzca la dosis de ibrutinib a 280 mg una vez al día (2 cápsulas) durante la duración del uso del inhibidor y realice una monitorización clínica del paciente.

Ivacaftor: La administración concomitante con ivacaftor, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, triplica la exposición a ivacaftor e incrementa la exposición en 1.9 veces a su metabolito hidroximetil-ivacaftor (M1). Se recomienda una reducción de la dosis diaria de ivacaftor a 150 mg en pacientes que tomen concomitantemente inhibidores moderados del CYP3A, tales como fluconazol y eritromicina.

Olaparib: Los inhibidores moderados del CYP3A4, como fluconazol, incrementan las concentraciones plasmáticas de olaparib; no se recomienda su uso concomitante. Si no se puede evitar la combinación, limite la dosis de olaparib a 200 mg dos veces al día.

Immunosupresores (p. ej.: ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus):

Ciclosporina: Fluconazol aumenta significativamente la concentración plasmática y el AUC de ciclosporina. Durante el tratamiento concomitante de fluconazol 200 mg al día con ciclosporina (2,7 mg/kg/día) hay un incremento de 1,8 veces en el AUC de ciclosporina. Esta combinación puede utilizarse, reduciendo la dosis de ciclosporina dependiendo de la concentración de ciclosporina.

Everolimus: Aunque no se ha estudiado in vivo o in vitro, fluconazol puede incrementar las concentraciones séricas de everolimus a través de la inhibición del CYP3A4.

Sirolimus: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de sirolimus debido, presumiblemente, a la inhibición del metabolismo de sirolimus vía CYP3A4 y glicoproteína-P. Puede utilizarse esta combinación siempre que se ajuste la dosis de sirolimus, en base al efecto/concentración observados.

Tacrolimus: Fluconazol puede incrementar hasta 5 veces la concentración sérica de tacrolimus administrado por vía oral, debido a la inhibición del metabolismo del tacrolimus a través del CYP3A4 en el intestino. No se han observado cambios farmacocinéticos significativos cuando tacrolimus se administra por vía intravenosa. Los niveles aumentados de tacrolimus se han asociado con nefrotoxicidad. Se debe reducir la dosis de tacrolimus administrado por vía oral en base a la concentración de tacrolimus.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Losartan: Fluconazol inhibe la conversión de losartan en su metabolito activo (E-3174), que es el responsable de la mayor parte de la actividad antagonista del receptor de la angiotensina II, que ocurre durante el tratamiento con losartan. Se recomienda monitorizar de forma continuada la presión arterial de los pacientes que reciben esta combinación.

Metadona: Fluconazol puede aumentar la concentración sérica de metadona. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): La Cmax y el AUC de flurbiprofeno aumentaron un 23% y un 81% respectivamente cuando se administra concomitantemente con fluconazol, comparado con la administración de flurbiprofeno en monoterapia. De la misma manera, cuando se administró fluconazol concomitantemente con ibuprofeno racémico (400 mg), la Cmax y el AUC del isómero farmacológicamente activo [S-(+)-ibuprofeno] aumentaron un 15% y un 82% respectivamente, comparado con la administración de ibuprofeno racémico en monoterapia.

Aunque no se ha estudiado específicamente, fluconazol tiene el potencial de aumentar la exposición sistémica de otros AINES que se metabolizan por el CYP2C9 (p. ej. naproxeno, lornoxicam, meloxicam, diclofenaco). Se recomienda monitorizar a los pacientes en busca de acontecimientos adversos y de signos de toxicidad relacionados con los AINES. Puede ser necesario ajustar la dosis de los AINES.

Fenitoína: Fluconazol inhibe el metabolismo hepático de fenitoína. La administración concomitante repetida de 200 mg de fluconazol y 250 mg de fenitoína intravenosa causó un incremento del AUC24 de fenitoína del 75% y de la Cmin del 128%. Si se administran concomitantemente ambos fármacos, los niveles séricos de fenitoína deberán ser monitorizados para evitar la toxicidad por fenitoína.

Prednisona: Se ha notificado un caso de un receptor de trasplante de hígado en tratamiento con prednisona que desarrolló una insuficiencia corticoadrenal aguda al suspender el tratamiento con fluconazol que llevaba recibiendo durante tres meses. Probablemente, la retirada de fluconazol causó un aumento de la actividad del CYP3A4 que condujo a un aumento en el metabolismo de la prednisona. Por tanto, los pacientes que reciban concomitantemente un tratamiento de larga duración con prednisona y fluconazol deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de insuficiencia de la corteza suprarrenal cuando se suspenda el tratamiento con fluconazol.

Rifabutina: Fluconazol aumenta la concentración plasmática de rifabutina, aumentando el AUC de rifabutina hasta un 80%. Se han comunicado episodios de

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uveítis en pacientes a quienes se les administró conjuntamente fluconazol y rifabutina. En la terapia de combinación deben ser estrechamente monitorizados en busca de síntomas de toxicidad por rifabutina.

Saquinavir: Fluconazol aumenta el AUC y la Cmax de saquinavir aproximadamente un 50% y un 55% respectivamente, debido a la inhibición del metabolismo hepático de saquinavir por el CYP3A4 y por la inhibición de la glicoproteína-P. No se ha estudiado la interacción ritonavir/saquinavir y puede ser más marcada. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de saquinavir.

Sulfonilureas: Se ha demostrado que fluconazol prolonga la semivida sérica de las sulfonilureas orales (p.ej., clorpropamida, glibenclamida, glipizida y tolbutamida), cuando se administran de forma concomitante a voluntarios sanos. Se recomienda monitorizar frecuentemente la glucemia y reducir la dosis de la sulfonilurea durante el tratamiento concomitante.

Teofilina: En un estudio de interacción controlado con placebo, la administración de 200 mg diarios de fluconazol durante 14 días provocó un descenso de un 18% de la tasa media de aclaramiento plasmático de teofilina. Por ello, los pacientes que estén recibiendo altas dosis de teofilina, o los que tengan un riesgo alto de presentar toxicidad por teofilina, deberán ser observados por si aparecen signos de toxicidad por teofilina mientras estén recibiendo fluconazol. El tratamiento debe ser modificado si aparecen signos de toxicidad.

Tofacitinib: La exposición a tofacitinib se incrementa cuando tofacitinib se administra de manera simultánea con medicamentos que producen tanto una inhibición moderada del CYP3A4 como una inhibición potente del CYP2C19 (p. ej., fluconazol). Por lo tanto, se recomienda la reducción de la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día cuando se combinen dichos medicamentos.

Tolvaptan: Cuando tolvaptan, un sustrato del CYP3A4, se administran concomitante con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP3A4, se incrementa significativamente la exposición a tolvaptan (200% en AUC; 80% en Cmax) con el riesgo de incremento significativo en las reacciones adversas, particularmente la diuresis, deshidratación y fallo renal agudo. En caso de uso concomitante, la dosis de tolvaptan debe ser reducida como se indica en la información de prescripción de tolvaptán y el paciente debe ser monitorizado frecuentemente por cualquier reacción adversa asociada con tolvaptán.

Alcaloides de la vinca: Aunque no se ha estudiado, fluconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y producir neurotoxicidad, posiblemente debido a un efecto inhibitorio sobre el CYP3A4.

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vitamina A: Se ha notificado un caso de un paciente en tratamiento concomitante con ácido retinoico todo-trans (una forma ácida de la vitamina A) y fluconazol que desarrolló reacciones adversas relacionadas con el SNC, las cuales se manifestaron en forma de pseudotumor cerebral que remitió al suspender el tratamiento con fluconazol. Puede utilizarse esta combinación vigilando la incidencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC.

Voriconazol: (inhibidor del CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración por vía oral de voriconazol (400 mg cada 12 horas durante 1 día seguido de 200 mg cada 12 horas durante 2,5 días) y fluconazol (400 mg el primer día, seguido de 200 mg cada 24 horas durante 4 días) a 8 voluntarios sanos varones incrementó la C_{max} y el AUC_T de voriconazol en una media del 57% (90% IC: 20%, 107%) y 79% (90% IC: 40%, 128%), respectivamente. No se han establecido las dosis reducidas y/o las frecuencias de voriconazol y fluconazol que eliminarían este efecto. Se recomienda la monitorización de los efectos adversos asociados a voriconazol si éste se utiliza secuencialmente después de fluconazol.

Zidovudina: Fluconazol aumenta la C_{max} y el AUC de zidovudina un 84% y un 74% respectivamente, como consecuencia de una reducción del aclaramiento de zidovudina oral de aproximadamente el 45%. La semivida de zidovudina se prolongó aproximadamente el 128% tras la administración concomitante de fluconazol. Aquellos pacientes que estén en tratamiento con esta combinación, deben ser controlados en cuanto a la aparición de reacciones adversas relacionadas con zidovudina. Puede ser necesario reducir la dosis de zidovudina.

Azitromicina: En un estudio abierto, aleatorizado, triple cruzado en 18 sujetos sanos se evaluó el efecto de una única dosis oral de 1.200 mg de azitromicina en la farmacocinética de una única dosis oral de 800 mg de fluconazol, así como el efecto de fluconazol en la farmacocinética de azitromicina. No hubo ninguna interacción farmacocinética significativa entre fluconazol y azitromicina.

Anticonceptivos orales: Se han realizado dos estudios farmacocinéticos con anticonceptivos orales combinados y fluconazol a dosis múltiples. Fluconazol a dosis de 50 mg no produjo efectos relevantes sobre los niveles hormonales, pero con dosis de 200 mg diarios de fluconazol, el AUC de etinil-estradiol y de levonorgestrel, se incrementaron un 40% y un 24% respectivamente. Por ello, es poco probable que la utilización de múltiples dosis de fluconazol a dichas dosis afecte a la eficacia de los anticonceptivos orales combinados.

REACCIONES ADVERSAS:

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son: dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, elevación de la alanina aminotransferasa y del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre y erupción.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas que han sido observadas y notificadas durante el tratamiento con Fluconazol, clasificadas por órgano-sistema y frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), ó frecuencia no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles):

Sistema de clasificación por órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia	Agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Anafilaxia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito	Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos		Somnolencia, insomnios		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Convulsiones, parestesia, mareos, alteración del gusto,	Temblor	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos			<i>Torsade de pointes</i> , prolongación del intervalo QT	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea,	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia, boca seca		
Trastornos hepatobiliares	Aumento en los niveles de alanino aminotransferasa, aumento en los niveles de aspartato aminotransferasa, aumento en los niveles de fosfatasa alcalina en sangre	Colestasis, ictericia, aumento de bilirrubina	Insuficiencia hepática, necrosis hepatocelular, hepatitis, daño hepatocelular	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Erupción medicamentosa*, urticaria, prurito, aumento en la sudoración	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática generalizada aguda, dermatitis exfoliativa, angioedema, edema facial, alopecia	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia		
Trastornos generales y		Fatiga,		

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones en el lugar de administraci ón		malestar general, astenia, fiebre		
---	--	--	--	--

*incluida la erupción medicamentosa fija

Población pediátrica

El patrón y la incidencia de acontecimientos adversos y anomalías en las pruebas de laboratorio notificadas durante los ensayos clínicos pediátricos, excluyendo la indicación de candidiasis genital, son comparables a los observados en adultos.

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. OMEPRAZOL

Radicado : 20201225070

Fecha : 30/11/2020

Interesado : Procaps S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2020 numeral 3.1.13.1 da alcance al producto Omeprazol 10 mg, cápsula dura, expediente 19948264, cuya composición es Omeprazol microgránulos (85.5 mg/g) 117 mg, equivalente a Omeprazol 10 mg, debido a que esta concentración no la menciona el acta de referencia.

Concepto: La Sala aclara que la unificación emitida en Acta 17 de 2020, incluye la capsula dura de 10 mg y se aclara que las presentaciones de 10 mg pueden ser de venta libre en la indicación: Antiácido, uso a corto plazo para alivio sintomático de dispepsia leve transitoria.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. PROPOFOL EMULSION INYECTABLE

Radicado : 20201206676

Fecha : 6/11/2020

Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2020 numeral 3.1.12.1, en el sentido de indicar que el concepto aplica únicamente para la propofol 2% MCT emulsión para inyección.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora precisa que la solicitud del interesado se limitaba a Propofol emulsión inyectable 2%. Sin embargo frente a la necesidad de fortalecer la disponibilidad de este medicamento en el país ante la pandemia por el nuevo coronavirus COVID-19 y la competencia otorgada en el artículo 3 del decreto 1148/2020, se incluyeron las concentraciones existentes en norma farmacológica. Se Ratifican la concentración y forma farmacéutica incluida en el numeral 3.1.12.1 del Acta No. 16 de 2020.

3.4.2. CLORURO DE SODIO 0,9%

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revisar la posibilidad de inclusión de la indicación “diluyente para la vacuna contra el Covid-19” y la vía de administración intramuscular para el producto Cloruro de sodio 0,9% solución inyectable presentación por 1,8 mL.

Lo anterior teniendo en cuenta que el producto Cloruro de sodio 0,9% en presentación por 1,8 mL se requiere como diluyente para la vacuna contra el Covid-19, por la emergencia sanitaria que vive actualmente el país.

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la Solución Salina al 0,9% USP puede ser utilizada como vehículo o diluyente para la administración parenteral de otros medicamentos.

Siendo las 16:00 del día 20 de enero de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Profesional Universitario GASECR

DIANA MILENA CALDERON NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 01 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

