

**COMISIÓN REVISORA**

**SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS**

**ACTA No. 15 DE 2023**

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 29 DE SEPTIEMBRE DE 2023**

**ORDEN DEL DÍA**

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
  - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
    - 3.1.3 Producto Nuevo**
    - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación**
    - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
    - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**

**DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA**

**1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM**

Siendo las 08:00 horas se da inicio a la sesión extraordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González  
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón  
Dr. José Gilberto Orozco Díaz  
Dr. José Julián López Gutiérrez  
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas  
Dr. Luis Guillermo Restrepo Velez

Secretario:  
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

**2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**

Acta No. 14 de 2023 SEM

**3. TEMAS A TRATAR**

**3.1.3 Producto Nuevo**

Acta No. 15 de 2023 SEM

*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.3.1 SITAGLIPTINA 50 MG/METFORMINA 850 MG

Expediente : 20213870  
Radicado : 20211221926  
Fecha : 21/10/2021  
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 850 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARY (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

#### Contraindicaciones:

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia

## Precauciones y Advertencias

### General

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

### Pancreatitis aguda

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINES) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $< 7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $>5 \text{ } \mu\text{g/mL}$ .

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de  $5 \text{ mmol/L}$  en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

#### Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal. Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con  $\text{TFGe} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

#### Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular ( $\text{TFGe}$ )  $\geq 30$  a  $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

#### Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer

hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

#### Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiperoglucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilurea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilurea o insulina, una dosis más baja de sulfonilurea o insulina puede ser considerada.

#### Hypoglycemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson.

Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide bulloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide bulloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide bulloso, el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

#### Cirugía

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

**Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada**  
Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

#### Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

#### Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos.

#### Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

#### Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

#### Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

#### Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos una vez resuelto el episodio agudo.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

#### Sitagliptina y metformina

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización

| Reacción adversa                                                                         | Frecuencia de la reacción adversa |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                   |                                   |
| trombocitopenia                                                                          | Rara                              |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                                               |                                   |
| reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>†</sup>         | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                      |                                   |
| hipoglucemia <sup>†</sup>                                                                | Frecuente                         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                   |                                   |
| somnolencia                                                                              | Poco frecuente                    |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                               |                                   |
| enfermedad pulmonar intersticial <sup>†</sup>                                            | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                     |                                   |
| diarrea                                                                                  | Poco frecuente                    |
| náuseas                                                                                  | Frecuente                         |
| flatulencia                                                                              | Frecuente                         |
| estreñimiento                                                                            | Poco frecuente                    |
| dolor abdominal superior                                                                 | Poco frecuente                    |
| vómitos                                                                                  | Frecuente                         |
| pancreatitis aguda <sup>†,‡</sup>                                                        | Frecuencia no conocida            |
| pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>†</sup>       | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                     |                                   |
| prurito <sup>†</sup>                                                                     | Poco frecuente                    |
| angioedema <sup>†</sup>                                                                  | Frecuencia no conocida            |
| erupción cutánea <sup>†</sup>                                                            | Frecuencia no conocida            |
| urticaria <sup>†</sup>                                                                   | Frecuencia no conocida            |
| vasculitis cutánea <sup>†</sup>                                                          | Frecuencia no conocida            |
| enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson <sup>†</sup> | Frecuencia no conocida            |
| penfigoide bulloso <sup>†</sup>                                                          | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                            |                                   |
| artralgia <sup>†</sup>                                                                   | Frecuencia no conocida            |
| mialgia <sup>†</sup>                                                                     | Frecuencia no conocida            |
| dolor en una extremidad <sup>†</sup>                                                     | Frecuencia no conocida            |
| dolor de espalda <sup>†</sup>                                                            | Frecuencia no conocida            |
| artropatía <sup>†</sup>                                                                  | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                                    |                                   |
| función renal alterada <sup>†</sup>                                                      | Frecuencia no conocida            |
| insuficiencia renal aguda <sup>†</sup>                                                   | Frecuencia no conocida            |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

#### Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

#### Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos- comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

#### Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

#### Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### Interacciones

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se debe esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario  
Posología

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

Adultos con función renal normal (TFG  $\geq 90$  ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina cinsa está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 60$  ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG < 60 ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

| <b>TFG ml/min</b> | <b>Metformina</b>                                                                                                                | <b>Sitagliptina</b>               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 60-89             | La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal. | La dosis máxima diaria es 100 mg. |
| 45-59             | La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima                                | La dosis máxima diaria es 100 mg. |
| 30-44             | La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima                                | La dosis máxima diaria es 50 mg.  |
| <30               | Metformina está contraindicada.                                                                                                  | La dosis máxima diaria es 25 mg.  |

#### Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática

#### Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad.

No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Sitagliptina/metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario

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

1. Allegar la fórmula cuali-cuantitativa para el producto sitagliptina clorhidrato/metformina clorhidrato 50 mg/1000 mg, toda vez que lo reportado en el formato de presentación corresponde al producto en otra concentración. Adicionalmente, presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, en atención al numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
2. Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0- $\infty$ , siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0- $\infty$ ).
3. Indicar la potencia estadística para el estudio *in vivo*.
4. Allegar en la validación de la metodología analítica el parámetro de estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestreador a la temperatura del inyector o automuestreador, para metformina y para sitagliptina. Lo anterior de acuerdo con el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica, tanto para metformina como para sitagliptina.
6. Allegar la póliza de cubrimiento de los voluntarios en el estudio *in vivo*.

### 3.1.3.2 SITAGLIPTINA 50 MG/METFORMINA 1000 MG

Expediente : 20213960  
Radicado : 20211222519  
Fecha : 22/10/2021  
Interesado : CIPLA COLOMBIA S.A.S

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene sitagliptina clorhidrato monohidrato equivalente a sitagliptina 50 mg, metformina clorhidrato 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

#### Indicaciones:

Tratamiento de pacientes como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no están controlados adecuadamente y que siguen tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación).

Como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.

Indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas PPARY (P. EJ. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista PPARY.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

Sitagliptina/metformina está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética);
- pre-coma diabético;
- insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min)
- problemas agudos con capacidad para alterar la función renal, como:
  - deshidratación,
  - infección grave,
  - shock,
  - administración intravascular de agentes de contraste yodados
- enfermedad aguda o crónica que puede producir hipoxia tisular, como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto de miocardio reciente,
  - shock;
- insuficiencia hepática;
- intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo;
- lactancia

Precauciones y Advertencias

General

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina no se debe usar en pacientes con diabetes tipo 1 y no se debe utilizar para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis aguda

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de inhibidores de la DPP-4 se ha asociado con el riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida; si se confirma la pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Al empezar el tratamiento con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

#### Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia o debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con Sitagliptina/Metformina clorhidrato; cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un profesional sanitario.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ( $< 7,35$ ), niveles de lactato plasmático aumentados ( $> 5$  mmol/l) trastornos electrolíticos con un aumento del desequilibrio aniónico y un aumento del cociente lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma  $> 5$  µg/mL.

El inicio de la acidosis láctica a menudo es sutil, y está acompañado por síntomas no específicos, tales como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y malestar abdominal no específico. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes asociadas con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben estar conscientes de la posible importancia de dichos síntomas, y el paciente debe recibir instrucciones de notificar al médico de inmediato si éstos ocurren. Se debe retirar la metformina hasta que la situación se esclarezca.

Los niveles de electrolitos séricos, cetonas, glucosa en la sangre, y si se indicara, pH de la sangre, lactato, e incluso los niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles. Una vez que un paciente es estabilizado a cualquier nivel de dosis de metformina, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio de la terapia, estén relacionados con el fármaco. La ocurrencia posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los niveles de lactato en el plasma venoso en ayunas mayores del límite superior normal pero menores de 5 mmol/L en pacientes que están tomando metformina no indican necesariamente acidosis láctica inminente, y se puede explicar por otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de las muestras.

Se debe sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que no presenta evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0.03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). En la exposición a metformina de más de 20,000 paciente-año en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos que se han reportado han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, que incluyó nefropatía intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en un contexto de múltiples problemas medico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes.

La acidosis láctica es una emergencia médica que se debe tratar en un entorno hospitalario.

En un paciente con acidosis láctica que está tomando metformina debe discontinuarse el fármaco de inmediato, y se debe tomar inmediatamente medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y retirar la metformina acumulada. Dicho manejo a menudo produce la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

#### Función renal

Se sabe que la metformina y la sitagliptina se excretan sustancialmente por el riñón. El riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de daño de la función renal.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces (ver sección 4.2). En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe discontinuar la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos si hay evidencia de daño renal. Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina están contraindicados en daño renal severo, pacientes con TFGe < 30 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup> y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

#### Clorhidrato de Metformina

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de la metformina: El (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de la metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal deben ser utilizados con precaución. Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe)  $\geq 30$  a <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará medicamentos de contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta sea aceptable.

#### Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina

Los pacientes que reciben los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina en combinación con una sulfonilurea o con insulina pueden tener el riesgo de padecer hipoglucemia como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes. Por tanto, puede ser necesario realizar una reducción de la dosis de la sulfonilurea o insulina.

#### Sitagliptina

En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR $\gamma$  (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

#### Hypoglycemia (Clorhidrato de Metformina)

La hipoglucemia no ocurre en pacientes que reciben metformina sola bajo circunstancias usuales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de la glucosa (tales como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada, y en las personas que están tomando fármacos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con sitagliptina uno de los componentes de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos en informes poscomercialización. Entre estas reacciones están anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, como el síndrome de Stevens-Johnson.

Debido a que las reacciones son reportadas voluntariamente en una población de un tamaño incierto, es generalmente imposible estimar certeramente su frecuencia o establecer una relación de causalidad con la exposición al medicamento. La aparición de estas reacciones se produjo en los primeros 3 meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina y algunos casos se produjeron después de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina, se debe valorar las posibles causas del acontecimiento y se debe instaurar un tratamiento alternativo para la diabetes.

#### Penfigoide buloso

Hay informes de poscomercialización de penfigoide buloso en pacientes que toman inhibidores de la DPP-4 incluyendo sitagliptina requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor DPP-4. Indicar a los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos. En caso de sospecha de penfigoide buloso, el tratamiento con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se debe interrumpir y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

#### Cirugía

Los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina se deben suspender en el momento de la cirugía con anestesia general, espinal o epidural (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos). El tratamiento se puede reanudar pasadas 48 horas desde la cirugía o tras la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

#### Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada

Cualquier paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con los comprimidos recubiertos con película de sitagliptina/clorhidrato de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedad vaga y mal definida) se debe evaluar rápidamente para comprobar la aparición de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia sanguínea y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si se produce cualquier forma de acidosis, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente y deben iniciarse otras medidas correctoras adecuadas.

#### Estados hipóxicos

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardíaca congestiva aguda, el infarto de miocardio agudo y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

asociadas con acidosis láctica, y puede causar también azotemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes que están siguiendo terapia con Sitagliptina/Metformina clorhidrato, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

#### Ingesta de alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina en el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras están recibiendo Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos.

#### Disfunción hepática

Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

#### Niveles de vitamina B12

En ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Algunas personas (aquellas con ingesta o absorción deficiente de Vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestas a desarrollar niveles subnormales de Vitamina B12. En estos pacientes, las mediciones de rutina de Vitamina B12 en suero en intervalos de dos a tres años pueden ser útiles.

#### Variación en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 controlada previamente

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos que desarrolla anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos e iniciar otras medidas correctivas apropiadas.

#### Pérdida de control de la glucosa en la sangre

Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés, como en el caso de fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede producir la pérdida temporal del control glucémico. En dichas ocasiones, puede ser necesario suspender la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de Sitagliptina/Clorhidrato de Metformina comprimidos recubiertos una vez resuelto el episodio agudo.

#### Sodio

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

No se han realizado ensayos clínicos terapéuticos con los comprimidos de Sitagliptina/metformina, pero se ha demostrado la bioequivalencia de Sitagliptina/metformina con la administración conjunta de sitagliptina y metformina (ver sección 5.2). Se han notificado reacciones adversas graves, incluyendo pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad. Se ha notificado hipoglucemia en combinación con sulfonilurea (13,8 %) e insulina (10,9 %).

##### Sitagliptina y metformina

##### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas por término preferido de MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia absoluta (Tabla 1). Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos controlados con placebo de sitagliptina y metformina en monoterapia, y en la experiencia poscomercialización.

| Reacción adversa                                                                          | Frecuencia de la reacción adversa |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>                                    |                                   |
| trombocitopenia                                                                           | Rara                              |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b>                                                |                                   |
| reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas <sup>1†</sup>         | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                       |                                   |
| hipoglucemia <sup>†</sup>                                                                 | Frecuente                         |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                    |                                   |
| somnolencia                                                                               | Poco frecuente                    |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>                                |                                   |
| enfermedad pulmonar intersticial <sup>†</sup>                                             | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                      |                                   |
| diarrea                                                                                   | Poco frecuente                    |
| náuseas                                                                                   | Frecuente                         |
| flatulencia                                                                               | Frecuente                         |
| estreñimiento                                                                             | Poco frecuente                    |
| dolor abdominal superior                                                                  | Poco frecuente                    |
| vómitos                                                                                   | Frecuente                         |
| pancreatitis aguda <sup>†,‡</sup>                                                         | Frecuencia no conocida            |
| pancreatitis hemorrágica mortal y no mortal y pancreatitis necrosante <sup>†</sup>        | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                      |                                   |
| prurito <sup>†</sup>                                                                      | Poco frecuente                    |
| angioedema <sup>††</sup>                                                                  | Frecuencia no conocida            |
| erupción cutánea <sup>††</sup>                                                            | Frecuencia no conocida            |
| urticaria <sup>††</sup>                                                                   | Frecuencia no conocida            |
| vasculitis cutánea <sup>††</sup>                                                          | Frecuencia no conocida            |
| enfermedades exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson <sup>††</sup> | Frecuencia no conocida            |
| penfigoide bulloso <sup>†</sup>                                                           | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>                             |                                   |
| artralgia <sup>†</sup>                                                                    | Frecuencia no conocida            |
| mialgia <sup>†</sup>                                                                      | Frecuencia no conocida            |
| dolor en una extremidad <sup>†</sup>                                                      | Frecuencia no conocida            |
| dolor de espalda <sup>†</sup>                                                             | Frecuencia no conocida            |
| artropatía <sup>†</sup>                                                                   | Frecuencia no conocida            |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                                     |                                   |
| función renal alterada <sup>†</sup>                                                       | Frecuencia no conocida            |
| insuficiencia renal aguda <sup>†</sup>                                                    | Frecuencia no conocida            |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas Algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia en los estudios de uso combinado de sitagliptina y metformina con otros medicamentos antidiabéticos que en los estudios de sitagliptina y metformina en monoterapia. Reacciones adversas como hipoglucemia (muy frecuentes con sulfonilurea o insulina), estreñimiento (frecuentes con sulfonilurea), edema periférico (frecuentes con pioglitazona) y cefalea y sequedad de boca (poco frecuentes con insulina).

#### Sitagliptina

En ensayos en monoterapia en los que se administraron 100 mg de sitagliptina sola una vez al día comparados con placebo, las reacciones adversas notificadas fueron dolor de cabeza, hipoglucemia, estreñimiento y mareos.

Entre estos pacientes, los acontecimientos adversos notificados independientemente de su relación causal con la medicación que se produjeron en al menos el 5 % fueron las infecciones de vías respiratorias superiores y la nasofaringitis. Además, se notificaron casos de artrosis y

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dolor en la extremidad con frecuencias definidas como poco frecuentes (> 0,5 % superior entre los usuarios de sitagliptina con respecto a la ocurrida en el grupo control).

#### Metformina

Los síntomas gastrointestinales fueron notificados como muy frecuentes en los estudios clínicos y en el uso pos- comercialización de metformina. Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Otras reacciones adversas asociadas con metformina incluyen sabor metálico (frecuente); acidosis láctica, trastornos de la función hepática, hepatitis, urticaria, eritema y prurito (muy raras). El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en la absorción de la vitamina B12 que muy raramente puede producir déficit de vitamina B12 clínicamente significativo (p. ej., anemia megaloblástica). Las categorías de frecuencia se basan en la información disponible de la Ficha Técnica de metformina en la UE.

#### Población pediátrica

En los ensayos clínicos realizados con sitagliptina + metformina en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con diabetes mellitus tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue por lo general comparable al observado en adultos. En pacientes pediátricos con o sin insulina de base, la sitagliptina se asoció con un riesgo mayor de hipoglucemia.

#### Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS

El Estudio de Evaluación de los Resultados Cardiovasculares con Sitagliptina (TECOS) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina, 100 mg al día (o 50 mg al día si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) basal era  $\geq 30$  y  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población por intención de tratar. Ambos tratamientos se añadieron al tratamiento habitual con el fin de conseguir los objetivos regionales estándares de HbA1c y factores de riesgo cardiovascular. La incidencia global de acontecimientos adversos graves en los pacientes que estaban recibiendo sitagliptina fue similar a la de los pacientes que recibieron placebo.

En la población por intención de tratar, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 2,7 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 2,5 % en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban utilizando insulina y/o una sulfonilurea al inicio del estudio, la incidencia de hipoglucemia grave fue de 1,0 % en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,7 % en los pacientes tratados con placebo.

La incidencia de acontecimientos de pancreatitis confirmados por adjudicación fue de 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y de 0,2 % en los pacientes tratados con placebo.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

#### Interacciones

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg dos veces al día) junto con metformina (1.000 mg dos veces al día) no alteró significativamente la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas de sitagliptina/metformina con otros medicamentos; sin embargo, sí se han realizado dichos estudios con los principios activos individualmente, es decir, con sitagliptina y metformina por separado.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de sitagliptina/metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

El uso concomitante de medicamentos que interfieren con los sistemas frecuentes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (p. ej., el transportador 2 de catión orgánico [OCT2]/inhibidores de extrusión de multifármacos y toxinas [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considerar los beneficios y los riesgos del uso concomitante. Cuando se coadministran tales medicamentos, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha del control glucémico, el ajuste de dosis dentro de la posología recomendada y cambios en el tratamiento diabético.

Los glucocorticoides (administrados por tanto vías sistémicas como locales), los agonistas beta-2 y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Debe informarse al paciente y debe realizarse una monitorización más frecuente de la glucemia, especialmente al comienzo del tratamiento con dichos medicamentos. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con cualquiera de los otros medicamentos y al suspenderlos.

Los inhibidores de la ECA (IECA) pueden reducir los niveles de glucemia. Si es necesario, se deberá ajustar la dosis del medicamento antihiperglucémico durante el tiempo que dure la administración conjunta con el IECA y al suspenderlo.

Efectos de otros medicamentos sobre la sitagliptina

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los datos in vitro y clínicos descritos a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas después de la administración conjunta de otros medicamentos es bajo.

Los estudios in vitro indicaron que la enzima principal responsable del metabolismo limitado de la sitagliptina es el CYP3A4, con contribución del CYP2C8. En pacientes con función renal normal, el metabolismo, incluido el que se produce a través de CYP3A4, desempeña sólo un pequeño papel en el aclaramiento de la sitagliptina. El metabolismo puede desempeñar un papel más importante en la eliminación de la sitagliptina en el contexto de una insuficiencia renal grave o una enfermedad renal terminal (ERT). Por esta razón, es posible que los inhibidores potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina) puedan alterar la farmacocinética de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia renal grave o ERT. No se han evaluado los efectos de los inhibidores potentes de CYP3A4 en el contexto de la insuficiencia renal en un estudio clínico.

Los estudios de transporte in vitro demostraron que la sitagliptina es un sustrato de la glucoproteína P y del transportador de aniones orgánicos-3 (OAT3). El transporte de la sitagliptina mediado por OAT3 fue inhibido in vitro por el probenecid, aunque el riesgo de interacciones clínicamente significativas se considera que es bajo. No se ha evaluado in vivo la administración concomitante de inhibidores de OAT3.

Ciclosporina: Se realizó un estudio para evaluar el efecto de la ciclosporina, un potente inhibidor de la glucoproteína P, sobre la farmacocinética de la sitagliptina. La administración conjunta de una dosis oral única de 100 mg de sitagliptina y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina aumentó el AUC y la C<sub>máx</sub> de la sitagliptina en aproximadamente un 29 % y el 68 %, respectivamente. Estos cambios en la farmacocinética de la sitagliptina no se consideraron clínicamente significativos. El aclaramiento renal de la sitagliptina no se alteró significativamente. Por tanto, no se debe esperar interacciones significativas con otros inhibidores de la glucoproteína P.

#### Efectos de la sitagliptina sobre otros medicamentos

Digoxina: Sitagliptina tuvo un efecto pequeño sobre las concentraciones plasmáticas de digoxina. Después de la administración concomitante de 0,25 mg de digoxina con 100 mg de sitagliptina al día durante 10 días, el AUC plasmático de digoxina aumentó una media de 11 % y la C<sub>máx</sub> plasmática una media de 18 %. No se recomienda ajustar la dosis de digoxina. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes con riesgo de toxicidad por digoxina cuando se administren de forma concomitante sitagliptina y digoxina.

Los datos in vitro sugieren que la sitagliptina no inhibe ni induce las isoenzimas CYP450. En ensayos clínicos, la sitagliptina no alteró significativamente la farmacocinética de la metformina, la gliburida, la simvastatina, la rosiglitazona, la warfarina o los anticonceptivos orales, aportando pruebas in vivo de una baja propensión para producir interacciones con sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 y el transportador de cationes orgánicos (OCT). La sitagliptina podría ser un inhibidor leve de la glucoproteína P *in vivo*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Posología

La dosis del tratamiento antihiper glucémico con sitagliptina/metformina debe individualizarse basándose en la pauta posológica actual del paciente, su eficacia y tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

#### Adultos con función renal normal (TFG $\geq 90$ ml/min)

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con su dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia, la dosis inicial habitual consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (100 mg de dosis diaria total) junto con la dosis de metformina que ya esté tomando el paciente.

Posología para pacientes que ya se les esté tratando con la combinación de sitagliptina y metformina

En pacientes que cambian desde la administración conjunta de sitagliptina y metformina, sitagliptina/metformina debe iniciarse a la dosis de sitagliptina y metformina que ya estuvieran tomando.

Posología para pacientes que no se controlen adecuadamente con la terapia de combinación doble con la dosis máxima tolerada de metformina junto con una sulfonilurea

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede ser necesaria una dosis menor de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por la dosis máxima tolerada de metformina y un agonista PPAR $\gamma$

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente.

Posología para pacientes que no estén adecuadamente controlados con la terapia de combinación doble compuesta por insulina y la dosis máxima tolerada de metformina

La dosis consiste en 50 mg de sitagliptina dos veces al día (dosis total diaria de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que ya se estaba tomando el paciente. Cuando sitagliptina/metformina se usa en combinación con insulina, puede ser necesaria una dosis menor de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Para las diferentes dosis de metformina, sitagliptina/metformina cinfa está disponible en concentraciones de 50 mg de sitagliptina junto con 850 mg de metformina hidrocloreuro o junto con 1.000 mg de metformina hidrocloreuro.

Todos los pacientes deben continuar con su dieta recomendada con una distribución adecuada de la ingesta de hidratos de carbono durante el día.

### Poblaciones especiales

#### Insuficiencia renal

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular [TFG]  $\geq 60$  ml/min). Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina se debe dividir preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina en pacientes con TFG  $< 60$  ml/min.

Si no se dispone de la dosis adecuada de sitagliptina/metformina, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

| TFG ml/min | Metformina                                                                                                                       | Sitagliptina                      |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 60-89      | La dosis máxima diaria es de 3.000 mg Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal. | La dosis máxima diaria es 100 mg. |
| 45-59      | La dosis máxima diaria es de 2.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima                                | La dosis máxima diaria es 100 mg. |
| 30-44      | La dosis máxima diaria es de 1.000 mg La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima                                | La dosis máxima diaria es 50 mg.  |
| <30        | Metformina está contraindicada.                                                                                                  | La dosis máxima diaria es 25 mg.  |

#### Insuficiencia hepática

No se debe usar sitagliptina/metformina en pacientes con insuficiencia hepática

#### Pacientes de edad avanzada

Como la metformina y la sitagliptina se excretan por el riñón, sitagliptina/metformina debe usarse con precaución a medida que la edad aumenta. Es necesaria la monitorización de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica asociada a la metformina, especialmente en los ancianos.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de sitagliptina/metformina en niños y adolescentes de edad comprendida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad.

No se dispone de datos.

#### Forma de administración

Sitagliptina/metformina debe administrarse dos veces al día con las comidas para reducir las reacciones adversas gastrointestinales asociadas a la metformina.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

1. Presentar una declaración firmada que confirme que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que se presenta para su registro, en atención al numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
2. Allegar los resultados estadísticos en intervalo de confianza del 90% para AUC 0- $\infty$ , siguiendo lo establecido en el numeral 7.4.7. Parámetros a ser evaluados: El área bajo la curva de la gráfica concentración vs tiempo de plasma, suero o sangre desde el tiempo cero hasta el tiempo infinito (AUC 0-  $\infty$ ).
3. Indicar la potencia estadística para el estudio *in vivo*.
4. Allegar en la validación de la metodología analítica el parámetro de estabilidad de la muestra procesada en el instrumento/automuestreador a la temperatura del inyector o automuestreador, para metformina y para sitagliptina. Lo anterior de acuerdo con el numeral 7.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar 20% de los cromatogramas de la validación bioanalítica, tanto para metformina como para sitagliptina.
6. Allegar la póliza de cubrimiento de los voluntarios en el estudio *in vivo*.

### 3.1.3.3 SUNITINIB 25 MG CAPSULAS DURAS

Expediente : 20196071  
Radicado : 20201257316 / 20211082420  
Fecha : 28/04/2021  
Interesado : HB HUMAN BIOSCIENCE S.A.S.

Composición:  
Cada cápsula dura contiene 25 mg de Sunitinib

Forma farmacéutica: cápsula dura

Indicaciones:

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

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

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

Contraindicaciones

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Trastornos de la piel y del tejido

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

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

Hemorragia y hemorragia tumoral

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

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

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

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

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

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

#### Hipertensión

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

#### Trastornos hematológicos

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

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

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Trastornos cardíacos

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

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

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

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

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

## Prolongación del intervalo QT

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

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

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

## Acontecimientos tromboembólicos venosos

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Acontecimientos tromboembólicos arteriales

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

#### Aneurismas y disecciones arteriales

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

#### Microangiopatía trombótica (MAT)

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

#### Alteraciones tiroideas

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

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

#### Pancreatitis

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

#### Hepatotoxicidad

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

#### Función renal

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

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

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

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

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

#### Fístula

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

#### Alteración de la cicatrización de heridas

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

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Osteonecrosis del maxilar (ONM)

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

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

#### Hipersensibilidad/angioedema

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

#### Convulsiones

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

#### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

#### Infecciones

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

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

#### Hipoglucemia

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

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

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

#### Tabla de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Muy raras ( $<1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                                     |                                                                                |                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                  |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                                                     |                                                                                | Hiperestesia                                                                                                                                                                | Accidente isquémico transitorio                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                  |
| Trastornos oculares                                 |                                                                                | Edema periorbital<br>Edema del párpado<br>Aumento del lagrimeo                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                  |
| Trastornos cardíacos                                |                                                                                | Isquemia de miocardio <sup>h,*</sup><br>Disminución de la fracción de eyección <sup>i</sup>                                                                                 | Insuficiencia cardíaca congestiva<br>Infarto de miocardio <sup>m,*</sup><br>Insuficiencia cardíaca <sup>*</sup><br>Cardiomiopatía <sup>*</sup><br>Derrame pericárdico<br>Intervalo QT del electrocardiograma prolongado | Insuficiencia ventricular izquierda <sup>*</sup><br>Torsade de pointes |                                                  |
| Trastornos vasculares                               | Hipertensión                                                                   | Trombosis venosa profunda<br>Sofocos<br>Rubefacción                                                                                                                         | Hemorragia tumoral <sup>*</sup>                                                                                                                                                                                         |                                                                        | Aneurismas y disecciones arteriales <sup>*</sup> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea<br>Epistaxis<br>Tos                                                     | Embolismo pulmonar <sup>*</sup><br>Derrame pleural <sup>*</sup><br>Hemoptisis<br>Disnea de esfuerzo<br>Dolor orofaríngeo <sup>n</sup><br>Congestión nasal<br>Sequedad nasal | Hemorragia pulmonar <sup>*</sup><br>Insuficiencia Respiratoria <sup>*</sup>                                                                                                                                             |                                                                        |                                                  |
| Trastornos gastrointestinales                       | Estomatitis <sup>o</sup><br>Dolor abdominal <sup>p</sup><br>Vómitos<br>Diarrea | Enfermedad de reflujo gastroesofágico<br>Disfagia<br>Hemorragia Gastrointestinal <sup>*</sup>                                                                               | Perforación gastrointestinal<br>Pancreatitis<br>Fístula anal<br>Colitis <sup>r</sup>                                                                                                                                    |                                                                        |                                                  |

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|  |  |                                                                                                                           |  |  |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  |  | <p>Aumento de la creatinina en sangre</p> <p>Aumento de la presión sanguínea</p> <p>Aumento del ácido úrico en sangre</p> |  |  |  |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|

\* Incluyendo acontecimientos mortales

Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

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

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

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque séptico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

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

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

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

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

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

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

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

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

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

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

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

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

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 15 de 2023 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### Infecciones e infestaciones

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

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

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

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

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

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

### Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

### Trastornos endocrinos

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

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

#### Trastornos del metabolismo y de la nutrición

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

#### Trastornos del sistema nervioso

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

#### Trastornos cardíacos

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

En pacientes con GIST, se notificó 'insuficiencia cardíaca', 'insuficiencia cardíaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardíacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardíacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca mortal relacionada con el tratamiento.

## Trastornos vasculares

### Hipertensión

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

### Acontecimientos tromboembólicos venosos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

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

#### Trastornos hepato biliares

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

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

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

#### Exploraciones complementarias

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

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

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

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

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

### Seguridad a largo plazo en CCRM

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

### Población pediátrica

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

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

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

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Interacciones:

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

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

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

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

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

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

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

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

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

Posología

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

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

Ajustes de dosis

Seguridad y tolerabilidad

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

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

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

Inhibidores/inductores del CYP3A4

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia hepática

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

#### Insuficiencia renal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de nuevo producto con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211082420
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211082420

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

#### Proporcionalidad de dosis:

- **Allegar los certificados de calidad de cada lote usado en los perfiles.**
- **Allegar la validación de la metodología analítica, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8 y control de calidad) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). Se aclara que la validación y los perfiles de disolución deben ser realizados en el mismo centro que debe estar reconocido por una de las agencias del artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Asimismo, las condiciones instrumentales, ambientales, etc, deben ser las mismas, de lo contrario debe allegar la transferencia de tecnología.**

#### Estudio con comidas:

- **Allegar los resultados para el parámetro AUC 0-inf.**
- **Dado que en el formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) el interesado afirma que el producto**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

se comercializa en Austria, Alemania, Chipre, Italia y Reino Unido, se solicita adjuntar CVL o CPP proveniente de alguno de estos países.

### 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

#### 3.1.4.1 DOL B VIT

Expediente : 20194776  
Radicado : 20201249191 / 20221275434  
Fecha : 27/12/2022  
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada Jeringa Prellenada contiene:

Cabina #1

Piridoxina Clorhidrato 100 mg/2mL  
Tiamina Clorhidrato 100 mg/2mL

Cabina #2

Diclofenaco Sódico 75 mg/mL  
Cianocobalamina 5 mg/mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante al tratamiento del dolor lumbar acompañado de neuritis ciática.

Contraindicaciones:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al diclofenaco, a las cobalaminas (ej. hidroxocobalamina), al cobalto o a alguno de los excipientes.
- Pacientes en los que la administración de ácido acetilsalicílico u otros AINEs pueda desencadenar asma, angioedema, urticaria o rinitis aguda (es decir, reacciones de reactividad cruzada inducidas por AINEs).

Embarazo y lactancia.

- Niños menores de 18 años.
- Pacientes con enfermedad de Crohn activa.
- Pacientes con colitis ulcerosa activa.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave.
- Pacientes con desórdenes de la coagulación.
- Antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia comprobados) relacionados con tratamientos con AINEs.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Úlcera / hemorragia / perforación gastrointestinal activa.
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (clasificación II-IV de NYHA), cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular.
- Tratamientos con levodopa.
- Pacientes con Enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica, que podrían degenerar más.

#### Precauciones y advertencias:

Las reacciones adversas pueden reducirse si se utiliza la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Se debe evitar la administración concomitante de diclofenaco con otros AINEs incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (Coxib) debido a la falta de evidencia de efectos sinérgicos y a los efectos adversos potenciales aditivos.

Se ha de tener precaución con los ancianos debido a sus condiciones médicas. En concreto sobre el paciente anciano frágil o con bajo peso corporal, donde se recomienda utilizar la dosis menor efectiva. Al igual que con otros AINEs, con diclofenaco, en casos raros, pueden aparecer reacciones alérgicas, inclusive reacciones anafilácticas o anafilactoides, aunque no haya habido exposición previa al medicamento.

Las reacciones de hipersensibilidad también pueden evolucionar a un síndrome de Kounis, una reacción alérgica grave que puede provocar un infarto de miocardio. Los síntomas iniciales de estas reacciones pueden consistir en dolor torácico asociado a una reacción alérgica al diclofenaco.

Al igual que otros AINEs, diclofenaco puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

No debe administrarse vitamina B12 en pacientes con anemia megaloblástica en los que no se haya comprobado el déficit de dicha vitamina, porque si es debida a déficit de folato podrían corregirse parcialmente las alteraciones megaloblásticas hematológicas y enmascarar el déficit de folato.

Previamente al tratamiento con vitamina B12 y tras 5-7 días de tratamiento se deben monitorizar el recuento sanguíneo completo y las concentraciones séricas de vitamina B12 y folato, y reticulocitos.

Se requiere precaución en la administración de este medicamento, ya que se tiene conocimiento de la posibilidad de producirse shock anafiláctico y/o angioedema con la inyección de cianocobalamina.

Se conoce la existencia de sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina. En pacientes tratados con hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existen algunas referencias a la aparición de neuropatías tras la ingesta a largo plazo (6-12 meses) de dosis elevadas de vitamina B6. Por lo tanto, es recomendable un control regular durante los tratamientos a largo plazo.

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la administración de tiamina.

Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad a causa de la piridoxina a dosis altas. Se debe evitar la exposición a rayos ultravioleta durante el uso de medicamento.

Interferencias con pruebas analíticas:

Este medicamento contiene piridoxina, tiamina y cianocobalamina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

- Determinación de concentración sérica de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler: la tiamina a dosis altas puede interferir con los resultados.
- Determinación de concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato: la tiamina puede producir resultados falsos positivos.
- Determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich: la tiamina y la piridoxina pueden producir resultados falsos positivos.
- Anticuerpos frente al factor intrínseco (FI): la administración previa de cianocobalamina puede producir resultados falsos positivos en la determinación de anticuerpos frente al FI que están presentes en la sangre de aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa.

Las instrucciones para la administración de inyecciones intramusculares se deben seguir de forma estricta para evitar reacciones adversas en el lugar de inyección, que pueden causar debilidad muscular, parálisis muscular, hipoestesia y necrosis en el lugar de inyección.

Embarazo y lactancia:

Todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a: Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterial e hipertensión pulmonar), Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidroamniosis, Posible prolongación del tiempo de hemorragia, debido a un efecto de tipo antiagregante que puede ocurrir incluso a dosis muy bajas, Inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto.

Los reportes de estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva de la cianocobalamina.

Diclofenaco, tiamina, piridoxina y cianocobalamina se distribuyen en la leche materna, por lo que no se puede descartar un riesgo para el lactante.

DOL B-VIT está contraindicado en embarazo y lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se conocen efectos del producto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Debidas al diclofenaco

Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos. También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Se ha observado menos frecuentemente la aparición de gastritis.

#### Infecciones e infestaciones:

Muy raras: Absceso en el lugar de la inyección.

Frecuencia no conocida Necrosis en el lugar de la inyección.

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras: Trombocitopenia, leucopenia, anemia (inclusive anemia hemolítica y anemia aplásica), agranulocitosis.

#### Trastornos del sistema inmunológico:

Raras: Hipersensibilidad anafiláctica y reacciones anafilactoides (inclusive hipotensión y shock).

Muy raras: Angioedema (inclusive edema facial).

#### Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: Desorientación, depresión, insomnio, pesadillas, irritabilidad, trastornos psicóticos.

#### Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Cefalea, mareo. Raras: Somnolencia. Muy raras: Parestesias, alteraciones de la memoria, convulsiones, ansiedad, temblor, meningitis, disgeusia, accidente cerebrovascular.

Trastornos oculares: Muy raras: Alteraciones visuales, visión borrosa, diplopía.

#### Trastornos del oído y del laberinto:

Frecuentes: Vértigo. Muy raras: Tinnitus, alteración del oído.

#### Trastornos cardíacos: Poco frecuentes\*

Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, palpitaciones, dolor torácico, Frecuencia no conocida Síndrome de Kounis.

Trastornos vasculares: Muy raras: Hipertensión, vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Raras: Asma (inclusive disnea). Muy raras: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor abdominal, flatulencia, disminución del apetito. Raras Gastritis, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, diarrea hemorrágica, melena, úlcera gástrica o intestinal (con o sin sangrado o perforación).

Muy raras: Colitis (inclusive colitis hemorrágica y exacerbación de la colitis ulcerativa o enfermedad de Crohn), estreñimiento, estomatitis, glositis, alteración esofágica, enfermedad diafragmática intestinal, pancreatitis. Frecuencia no conocida: Colitis isquémica.

Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Aumento de las transaminasas séricas. Raras: Hepatitis con o sin ictericia, alteración hepática. Casos aislados: Hepatitis fulminante, necrosis hepática, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Erupción. Raras Urticaria. Muy raras: Dermatitis ampollosas incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), eczema, eritema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, púrpura de Henoch-Schoenlein, prurito.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Lesión renal aguda (fallo renal agudo), hematuria, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis túbulo-intersticial, necrosis papilar renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección. Raras: Edema, necrosis en el lugar de la inyección.

Debidas al complejo B

Trastornos del sistema inmunológico: Raras: Shock anafiláctico. Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, tales como sudoración, taquicardia y reacciones cutáneas con picor y urticaria.

La administración repetida de vitamina B1 puede provocar la aparición de hipersensibilidad tardía con dermatitis de contacto por previa exposición ocupacional. Si se produce una reacción alérgica debe interrumpirse el tratamiento e instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

Trastornos en el sistema nervioso: Frecuencia no conocida: Con la inyección intramuscular de cianocobalamina podrían producirse astenia, mareo y dolor de cabeza. A dosis elevadas o tratamientos prolongados puede provocar neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos, incluyendo parestesias, cefalea y somnolencia. Se han descritos casos de síndrome de dependencia o abstinencia a pirodoxina.

Trastornos oculares: En algunos pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) se ha informado de la aparición de una rápida progresión de la atrofia óptica durante la administración de cianocobalamina.

Trastornos cardíacos: Se ha informado de la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva al inicio del tratamiento parenteral de cianocobalamina.

Trastornos gastrointestinales: Frecuencia no conocida: Molestias gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuencia no conocida: Se han descrito casos aislados de acné o eczema tras dosis parenterales de vitamina B12. Posible riesgo de fotosensibilidad debido a piridoxina a dosis altas que puede provocar erupciones, vesículas y ampollas.

Trastornos renales y urinarios: Frecuencia no conocida: Cromaturia ("orina rojiza", aparecida durante las primeras 8 horas tras una administración y que habitualmente se resuelve en 48 horas).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de la inyección.

Interacciones:

Debidas al diclofenaco

Litio: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar la concentración plasmática de litio. Se recomienda el control de los niveles séricos de litio.

Digoxina: Si se usa concomitantemente, diclofenaco puede aumentar las concentraciones plasmáticas de digoxina. Se recomienda el control de los niveles séricos de digoxina.

Antagonistas del calcio (Isradipino, verapamilo): Hay estudios en los que se ha registrado una disminución en su eficacia terapéutica por acción de diclofenaco.

Fármacos antihipertensivos: Como otros AINEs, el uso concomitante de diclofenaco y diuréticos o fármacos antihipertensivos (p.ej. beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (iECA), puede disminuir su acción antihipertensiva, debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por tanto, el tratamiento deberá administrarse con precaución especialmente y los pacientes, especialmente los de edad avanzada, deberán controlar periódicamente su presión arterial. Los pacientes deberán estar convenientemente hidratados y deberá considerarse el control de la función renal después de instaurar el tratamiento concomitante y de forma periódica después, particularmente en el caso de diuréticos y de iECA debido al aumento de riesgo de nefrotoxicidad.

Fármacos que pueden causar una hiperpotasemia: El tratamiento concomitante con fármacos ahorradores de potasio, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim puede asociarse con un aumento de los niveles de potasio, lo cual hace necesaria la monitorización frecuente.

Otros AINEs y corticosteroides: La administración concomitante de diclofenaco y otros AINEs o corticosteroides puede aumentar la aparición de efectos indeseados gastrointestinales.

Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios: Se recomienda precaución dado que la administración concomitante podría aumentar el riesgo de hemorragia. Pese a que las investigaciones clínicas no parecen indicar que el diclofenaco afecte a la acción de los anticoagulantes, existen informes que señalan un mayor riesgo de hemorragia en pacientes con un tratamiento concomitante de diclofenaco y anticoagulantes. Por tanto, se recomienda una cuidadosa vigilancia de estos pacientes. - Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): pueden también aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Antidiabéticos:** Los ensayos clínicos han demostrado que diclofenaco puede administrarse junto con antidiabéticos orales sin que influya sobre su efecto clínico. Sin embargo, se han notificados casos aislados de efectos tanto hipoglucémicos como hiperglucémicos con diclofenaco que precisaron modificar la dosis de los antidiabéticos. Por esta razón, se recomienda controlar los niveles de glucosa en sangre como medida de precaución durante el tratamiento concomitante.

**Metotrexato:** Diclofenaco inhibe el aclaramiento renal tubular de metotrexato por tanto aumenta los niveles de metotrexato. Se recomienda precaución cuando se administren AINEs, incluido el diclofenaco, menos de 24 horas antes o después de un tratamiento con metotrexato, ya que puede elevarse la concentración plasmática de metotrexato y, en consecuencia, aumentar la toxicidad del mismo.

**Ciclosporina:** Diclofenaco al igual que otros AINEs puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina, debido al efecto sobre las prostaglandinas renales. Por tanto, debe administrarse a dosis menores que las que se utilizarían en pacientes no tratados con ciclosporina.

**Antibacterianos:**

**Quinolónicos:** Existen informes aislados de convulsiones que pueden haber sido debidas al uso concomitante de quinolonas y AINEs.

**Ceftriaxona:** Hay estudios en los que se ha registrado un incremento de su eliminación por el diclofenaco.

**Inhibidores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inhibidores de CYP2C9 (voriconazol), que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas del diclofenaco debido a la inhibición del metabolismo del diclofenaco.

**Fenitoína:** cuando se utiliza concomitantemente fenitoína con diclofenaco, se recomienda una monitorización de los niveles plasmáticos de la fenitoína, ya que se espera un aumento a la exposición de fenitoína.

**Alcohol:** Se puede ver potenciada la toxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos.

**Misoprostol:** Se puede ver potenciada la toxicidad con antiinflamatorios no esteroideos.

**Pentazocina:** Hay estudios en los que se ha registrado la aparición de ataques convulsivos de tipo tónico-clónico con antiinflamatorios no esteroideos.

**Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol):** Hay estudios en los que se ha registrado una reducción de la eficacia terapéutica del diclofenaco por reducción de su absorción.

**Inductores de CYP2C9:** se recomienda precaución cuando se prescribe diclofenaco con inductores de CYP2C9 (como rifampicina), que pueden dar lugar a un descenso significativo de la concentración plasmática y exposición a diclofenaco.

**Debidas al complejo B**

**Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B1):**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

5-Fluorouracilo: en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo se podría producir deficiencia de tiamina.

El uso prolongado de diuréticos del asa como furosemida puede acelerar la eliminación y de ese modo disminuir los niveles séricos de vitamina B1 (tiamina).

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B6):

Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina, ya que la vitamina B6 (piridoxina) puede disminuir el efecto de la L-DOPA. Piridoxina acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopacarboxilasa (ej.: carbidopa).

Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Altretamina: se debe evitar su uso simultáneo con piridoxina por producirse una reducción de la respuesta a este fármaco anticancerígeno.

Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B6, entre ellos: penicilamina, antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, etc.) y alcohol.

Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B12):

Cloranfenicol: su uso en pacientes tratados con cianocobalamina puede hacer que la respuesta clínica a la vitamina B12 se atenúe.

Anticonceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B12.

Ácido fólico: elevadas dosis de éste pueden reducir las concentraciones de vitamina B12 en sangre y si se administran en caso de deficiencia de vitamina B12, pueden enmascarar los efectos hematológicos provocados por esta deficiencia, pero exacerban sus consecuencias neurológicas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

1 jeringa prellenada al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007877 emitido mediante Acta No. 05 de 2021 SEM numeral 3.1.4.2. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2021, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no allega información clínica adicional que soporte su solicitud, argumenta que la evidencia allegada tiene bajo riesgo de sesgo, argumento que la Sala no comparte. Adicionalmente, señala que para las vitaminas del complejo B se aceptan la indicación de dolor asociado con su déficit individual y/o colectivo, de lo que deduce que las vitaminas del complejo B podrían ser útiles en la indicación solicitada *“Coadyuvante al tratamiento del dolor lumbar acompañado de neuritis ciática”*, deducción que la Sala considera inapropiada, debido a que las causas del dolor son claramente diferentes; finalmente, señala que la Sala ha aprobado la asociación de analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos con relajantes musculares en indicación similar con menor nivel de evidencia, afirmación que la Sala no comparte, especialmente cuando el dolor se acompaña de espasmo muscular. Con base en lo anterior, la Sala considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al Auto y por tanto recomienda negar la evaluación farmacológica de la asociación a dosis fija de Diclofenaco Sódico 75 mg/mL más Cianocobalamina 5 mg/mL, más Piridoxina Clorhidrato 100 mg/2mL más Tiamina Clorhidrato 100 mg/2mL en solución inyectable en presentación de jeringa prellenada de dos cabinas, por cuanto persiste incertidumbre en relación con los beneficios de adicionar las vitaminas del complejo B al diclofenaco.

### 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

#### 3.1.5.1 PROLEVO 88 MCG CÁPSULA BLANDA

Expediente : 20231245  
Radicado : 20221128268 / 20221235801 / 20221260237  
Fecha : 13/12/2022  
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 88 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas posparto.

Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

#### Interacciones

##### Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

##### Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

#### Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

##### Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

##### Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

##### Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

**Sevelamer:**

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

**Inhibidores de tirosina quinasa;**

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

**Resinas de intercambio iónico:**

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

**Aluminio, hierro y sales de calcio:**

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

**Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contiene yodo:**

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

**Amiodarona:**

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

**Sertralina, cloroquina/proguanil:**

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos; Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

**Interacción con alimentos Compuestos que contiene soya:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

| Indicación                                                                                                                    | Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica |                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | Adultos                                         | Niños                                                       |
| Suplencia de la hormona Tiroidea                                                                                              |                                                 |                                                             |
| - dosis inicial                                                                                                               | 25 - 50 microgramos                             | 12.5 - 50 microgramos                                       |
| - dosis de mantenimiento                                                                                                      | 100 - 200 microgramos                           | 100 - 150 microgramos/m <sup>2</sup> de superficie corporal |
| En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides. | 150 - 300 microgramos                           |                                                             |

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

**En contraindicaciones ajustar:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**En precauciones y advertencia incluir:**

**Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.**

**En interacciones incluir:**

**Inhibidores de la bomba de protones (IBP):**

**La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.**

**Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.**

**También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.**

**En reacciones adversas:**

**Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: “En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.**

**Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221128268 / 20221235801 / 20221260237, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 88 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 88 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración). Por lo anterior, justificar por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar porque los perfiles de disolución comparativos (allegados bajo radicado 20221272100) presentan un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% (Numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016) lo anterior, por cuanto se evidencia esta variación en los perfiles de disolución comparativos utilizados para estimar el factor de similitud F2.
3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 88 mcg Lote:1398150. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:

- Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
- Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación.
- Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración.
- Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración.
- Columna: certificado del proveedor y formato de uso.

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 88 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del “Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 88 mcg, CBG” que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis, se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 88 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico; tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 88 mcg para que repose en el expediente 20231245. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221128268 y expediente 20231245 (Prolevo 88mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado,

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

### 3.1.5.2 PROLEVO 25 MCG

Expediente : 20231220  
Radicado : 20221128098 / 20221232092 / 20221235812 / 20221266499  
Fecha : 19/12/2022  
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:

Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 25 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.

Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

### Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

### Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

### Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

#### Interacciones

##### Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

##### Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

#### Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

##### Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

##### Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

##### Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

##### Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

Aluminio, hierro y sales de calcio:

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

| Indicación                                                                                                                    | Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica |                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | Adultos                                         | Niños                                                       |
| Suplencia de la hormona Tiroidea                                                                                              |                                                 |                                                             |
| - dosis inicial                                                                                                               | 25 - 50 microgramos                             | 12.5 - 50 microgramos                                       |
| - dosis de mantenimiento                                                                                                      | 100 - 200 microgramos                           | 100 - 150 microgramos/m <sup>2</sup> de superficie corporal |
| En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides. | 150 - 300 microgramos                           |                                                             |

Administración:

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

Ingestión: en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

Duración del tratamiento:

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

**En contraindicaciones ajustar:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**En precauciones y advertencia incluir:**

**Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroideos, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.**

**En interacciones incluir:**

**Inhibidores de la bomba de protones (IBP):**

**La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.**

**Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.**

**También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.**

**En reacciones adversas:**

**Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: “En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.**

**Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:**

**La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221128098 / 20221232092 / 20221235812 / 20221266499, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 25 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 25 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar porque en los perfiles de disolución comparativos (allegados bajo radicado 20221272100) presentan un coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% (Numeral 10.6, anexo técnico, Resolución 1124 de 2016) lo anterior, por cuanto se evidencia esta variación en los perfiles de disolución comparativos utilizados para estimar el factor de similitud F2.
3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 25 mcg Lote: 1394828. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:

- Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño

-Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación

-Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración

-Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración

-Columna: certificado del proveedor y formato de uso

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio febrero 2022.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 25 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del *“Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 25 mcg, CBG”* que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis, se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 25 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico; tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).
10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 25 mcg para que repose en el expediente 20231220. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221128098 y expediente 20231220 (Prolevo 25 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### 3.1.5.3 PROLEVO 175 MCG

Expediente : 20235357  
Radicado : 20221179927 / 20221232109 / 20221235819 / 20221266484  
Fecha : 19/12/2022  
Interesado : PROCAPS S.A.

Composición:  
Cada cápsula blanda contiene levotiroxina sódica 175 mcg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Suplencia de la hormona Tiroidea.  
Indicada en la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de LEVOTIROXINA CBG.
- Insuficiencia suprarrenal sin tratamiento.
- Insuficiencia hipofisiaria sin tratamiento.
- Tirotoxicosis sin tratamiento.
- No se debe iniciar un tratamiento con levotiroxina en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocarditis aguda o pancarditis aguda.

Precauciones y Advertencias

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Las dosis sustanciales pueden causar efectos no deseados serios o incluso potencialmente mortales, en especial en combinación con ciertas sustancias para la reducción de peso y particularmente con aminas simpatomiméticas.

Antes de iniciar la terapia con hormonas tiroideas o antes de realizar un ensayo de supresión tiroidea, se deben descartar o tratar las siguientes enfermedades o condiciones médicas insuficiencia coronaria, angina de pecho, arteriosclerosis, hipertensión, insuficiencia pituitaria o insuficiencia adrenal. También de excluirse o tratarse la autonomía tiroidea antes de iniciar la terapia con hormona tiroidea.

Al iniciar la terapia con levotiroxina en pacientes en riesgo de sufrir trastornos psicóticos, se recomienda comenzar con una dosis baja de levotiroxina y aumentar lentamente la dosificación al comienzo de la terapia. Se recomienda monitorear al paciente. En caso de aparecer signos de trastornos psicóticos, se debe considerar un ajuste de la dosis de levotiroxina.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con insuficiencia coronaria, insuficiencia cardíaca o arritmias taquicárdicas se debe evitar el hipertiroidismo inducido por fármacos, incluso leve. En consecuencia, en estos casos se deben controlar frecuentemente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Se debe determinar la etiología del hipotiroidismo secundario antes de administrar la terapia de reemplazo de hormona tiroidea. En caso necesario, se debe iniciar el tratamiento de reemplazo de una insuficiencia adrenal compensada.

Cuando se sospecha de autonomía tiroidea, se recomienda realizar una prueba de TRH o un cintigrama de supresión antes de iniciar el tratamiento.

Se debe monitorear los parámetros hemodinámicos al iniciar la terapia con levotiroxina, en neonatos de pretérmino de muy bajo peso al nacer, ya que puede ocurrir colapso circulatorio debido a una función adrenal inmadura.

En mujeres postmenopáusicas con hipertiroidismo y un mayor riesgo de osteoporosis se deben evitar niveles séricos suprafisiológicos de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear estrechamente la función tiroidea.

No se recomienda administrar levotiroxina en estados metabólicos hipertiroides. Una excepción es la suplementación concomitante durante el tratamiento antitiroideo farmacológico del hipertiroidismo.

Si se requiere cambiar a otro producto que contiene levotiroxina, se debe realizar un monitoreo clínico estrecho, el cual puede incluir una prueba de laboratorio, durante el periodo de transición, debido al riesgo potencial de desequilibrio tiroideo. En algunos pacientes podría ser necesario un ajuste de la dosis.

Al coadministrar orlistat y levotiroxina puede producirse hipotiroidismo y/o una reducción en el control del hipotiroidismo. Los pacientes que toman levotiroxina deben consultar a su médico antes de iniciar un tratamiento con orlistat, ya que puede ser necesario tomar orlistat y levotiroxina en diferentes horarios y, además, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina. También se recomienda monitorear al paciente mediante el control de los niveles hormonales en el suero.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y usar maquinaria. Sin embargo, considerado que levotiroxina es idéntica a la hormona tiroidea natural, no se espera que levotiroxina influya sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria, si se usa de la forma recomendada.

Embarazo, lactancia y fertilidad

El tratamiento con hormonas tiroideas se debe administrar de manera regular durante el embarazo y la lactancia en particular. Los requerimientos posológicos pueden incluso aumentar durante el embarazo. Considerando que puede ocurrir elevaciones en la TSH en suero incluso desde las 4 semanas de gestación, las mujeres embarazadas que toman levotiroxina deben ser sometidas a medición de TSH durante cada trimestre, con el fin de confirmar que los valores maternos de TSH en suero se encuentran dentro del rango de referencia para el embarazo y específico según el trimestre. Un nivel elevado de TSH en suero debe corregirse mediante un

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aumento en la dosis de levotiroxina. Los niveles de TSH postparto son similares a los valores de preconcepción, por lo tanto, la dosis de levotiroxina debería retornar a la dosis preembarazo inmediatamente después del parto. Se debe determinar el nivel de TSH en suero 6-8 semanas postparto.

#### Embarazo

Los ensayos diagnósticos de supresión tiroidea deben evitarse durante el embarazo, ya que la aplicación de sustancias radioactivas en mujeres embarazadas está contraindicada.

No existe evidencia de teratogenicidad y/o toxicidad fetal inducida por estos fármacos en humanos en el nivel de dosificación terapéutica recomendado. Dosis excesivamente elevadas de levotiroxina durante el embarazo pueden tener un efecto negativo en el desarrollo fetal y posnatal. La terapia combinada del hipertiroidismo con levotiroxina y agentes antitiroideos no está indicada durante el embarazo. Dicha combinación requeriría de dosis más elevadas de agentes antitiroideos, los cuales se sabe cruzan la placenta e inducen hipotiroidismo en el lactante.

#### Lactancia

La levotiroxina se secreta en la leche materna durante la lactancia, pero las concentraciones alcanzadas en el nivel de dosis terapéutica recomendado no son suficientes para provocar el desarrollo de hipertiroidismo o supresión de secreción de TSH en el lactante.

#### Reacciones adversas

Pueden producirse signos clínicos de hipertiroidismo en caso de sobredosis, al exceder el límite de tolerancia individual para levotiroxina o si la dosis se aumenta muy rápidamente al inicio del tratamiento. Los siguientes síntomas son típicos; arritmias cardíacas (por ejemplo, fibrilación auricular y extrasístoles), taquicardia, palpitaciones, angina de pecho, cefalea, debilidad y calambres musculares, bochornos, fiebre, vómitos, alteraciones de la menstruación, pseudotumor cerebral, temblores, agitación, insomnio, hiperhidrosis, pérdida de peso, diarrea.

En esos casos, la dosis diaria debe reducirse o se debe discontinuar el medicamento por varios días. La terapia debe reanudarse cuidadosamente una vez que las reacciones adversas hayan desaparecido.

En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema.

#### Interacciones

##### Inhibidores de la proteasa

Inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir, indinavir, lopinavir) puede influir en el efecto de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

##### Fenitoína

La fenitoína puede influir en el efecto de levotiroxina desplazando la levotiroxina de las proteínas plasmáticas, lo que produce una fracción elevada de fT4 y fT3. Por otra parte, la fenitoína eleva el metabolismo hepático de levotiroxina. Se recomienda monitorear estrechamente los parámetros de las hormonas tiroideas.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Influencia de la levotiroxina sobre otros medicamentos

### Medicamentos antidiabéticos:

Levotiroxina puede reducir el efecto de antidiabéticos. Por lo tanto, es necesario controlar los niveles de glucosa en la sangre frecuentemente al inicio de la terapia con hormonas tiroideas. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del antidiabético.

### Derivados cumarínicos:

Levotiroxina puede intensificar el efecto de los anticoagulantes al desplazarlos de la unión a proteínas plasmáticas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia, por ejemplo, hemorragia del CNS o gastrointestinal, especialmente en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, es necesario controlar los parámetros de coagulación regularmente al inicio y durante la terapia concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis del anticoagulante.

Los siguientes medicamentos intensifican el efecto de levotiroxina: Salicilatos, dicumarol, furosemida, clorfibrato:

Salicilatos dicumarol, furosemida en altas dosis (250 mg), clofibrato y otras sustancias pueden desplazar a levotiroxina de las proteínas plasmáticas, o que eleva la fracción de fT4.

Los siguientes medicamentos pueden reducir el efecto de la levotiroxina:

### Orlistat:

Puede producirse hipotiroidismo y/o menor control de hipotiroidismo al tomar orlistat y levotiroxina al mismo tiempo. Esto puede deberse a una reducción en la absorción de sales de yodo y/o de levotiroxina.

### Sevelamer:

Sevelamer puede disminuir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

### Inhibidores de tirosina quinasa;

Los inhibidores de la tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib, sunitinib) pueden disminuir la eficacia de la levotiroxina. Por tanto, se recomienda monitorear a los pacientes para detectar posibles cambios en la función tiroidea al inicio o final del tratamiento concomitante. En caso necesario, se debe ajustar la dosis de levotiroxina.

### Resinas de intercambio iónico:

Las resinas de intercambio iónico (por ejemplo, Colestiramina o colestipo) inhibe la absorción de levotiroxina. Por tanto, se recomienda tomar levotiroxina 4- 5 horas antes de la administración de dichos agentes.

### Aluminio, hierro y sales de calcio:

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la literatura se ha reportado que los medicamentos que contienen aluminio (antiácidos, sucralfato) disminuyen potencialmente el efecto de levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda administrar levotiroxina al menos 2 horas antes de la administración de medicamentos que contienen aluminio. Lo mismo aplica para los medicamentos que contienen hierro y sales de calcio. Lo mismo aplica a productos medicinales que contienen sales de hierro y calcio.

Propiltiouracilo, glucocorticoides, betasimpaticolíticos y medios de contraste que contienen yodo:

Estas sustancias inhiben la conversión periférica de T4 en T3.

Amiodarona:

Esta sustancia inhibe la conversión periférica de T4 y T3. Debido a su alto contenido de yodo, amiodarona puede desencadenar, hipertiroidismo, al igual que hipotiroidismo. Se recomienda prestar especial atención en caso de bocio nodular con posible autonomía no reconocida.

Sertralina, cloroquina/proguanil:

Estas sustancias reducen la eficacia de levotiroxina y aumentan el nivel de TSH en suero.

Medicamentos que producen inducción de enzimas hepáticas (por ejemplo, barbitúricos, carbamazepina)

Estas sustancias pueden aumentar el aclaramiento hepático de levotiroxina. Estrógenos;

Las mujeres que usen anticonceptivos que contienen estrógeno o las mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal pueden tener una necesidad mayor de levotiroxina.

Interacción con alimentos Compuestos que contienen soya:

Los compuestos que contienen soya pueden reducir la absorción intestinal de levotiroxina. Por tanto, puede ser necesario ajustar la dosis de levotiroxina, en especial al comienzo o terminar la nutrición con suplementos de soya.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Con el fin de tratar a cada paciente según sus necesidades individuales, hay cápsulas disponibles con un contenido de levotiroxina sódica de 25 - 200 microgramos. Por lo tanto, los pacientes usualmente sólo tienen que tomar una cápsula al día. Se recomienda que se determine la dosis diaria individual con base en pruebas de laboratorio y exámenes clínicos.

En pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria y en pacientes con hipotiroidismo severo o prolongado, se requiere especial precaución al iniciar la terapia con hormonas de la tiroides: El tratamiento se inicia con una dosis baja, la cual se aumenta lentamente y a intervalos prolongados con monitoreo frecuente de las hormonas de la tiroides. También se puede considerar una dosis de mantenimiento menor que la requerida para la corrección completa de los niveles de TSH.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La experiencia ha demostrado que una dosis menor es suficiente en pacientes con peso bajo y en pacientes con bocio nodular extenso.

Al menos que este prescrito algo diferente, los siguientes lineamientos determinan la dosis:

| Indicación                                                                                                                    | Dosis diaria recomendada de levotiroxina sódica |                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | Adultos                                         | Niños                                                       |
| Suplencia de la hormona Tiroidea                                                                                              |                                                 |                                                             |
| - dosis inicial                                                                                                               | 25 - 50 microgramos                             | 12.5 - 50 microgramos                                       |
| - dosis de mantenimiento                                                                                                      | 100 - 200 microgramos                           | 100 - 150 microgramos/m <sup>2</sup> de superficie corporal |
| En la supresión de concentraciones plasmáticas de TSH para remover el factor trófico en el tratamiento de cáncer de tiroides. | 150 - 300 microgramos                           |                                                             |

**Administración:**

Las dosis diarias se pueden administrar en una sola toma.

**Ingestión:** en una sola dosis en la mañana con el estómago vacío, media hora antes del desayuno, de preferencia con poco líquido (por ejemplo, medio vaso de agua).

Los infantes deben recibir la dosis en una sola toma al menos 30 minutos antes de su primer alimento del día.

**Duración del tratamiento:**

En el caso de reemplazo en hipotiroidismo y después de una estrumectomía o tiroidectomía, usualmente se continúa de por vida.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado ajustar y/o incluir los siguientes textos:

**En contraindicaciones ajustar:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**En precauciones y advertencia incluir:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las hormonas tiroideas no deben administrarse para reducción de peso. En pacientes eutiroides, el tratamiento con levotiroxina no causa reducción de peso. Dosis elevadas podrían causar reacciones adversas graves o incluso poner en peligro la vida del paciente. Levotiroxina en altas dosis no debe combinarse con ciertas sustancias para la reducción de peso, como los simpaticomiméticos.

En interacciones incluir:

**Inhibidores de la bomba de protones (IBP):**

La administración conjunta con IBP puede reducir la absorción de las hormonas tiroideas debido al aumento del pH intragástrico causado por los IBP.

Se recomienda vigilar con regularidad la función tiroidea y las manifestaciones clínicas durante el tratamiento concomitante. Puede ser necesario aumentar la dosis de hormonas tiroideas.

También debe tenerse precaución cuando finalice el tratamiento con IBP.

En reacciones adversas:

Cambiar la palabra Eutirox por componentes del medicamento en el siguiente texto: *“En caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Eutirox puede producirse reacciones alérgicas, particularmente de la piel. Se han reportado casos de angioedema”.*

Finalmente, en cuanto a los estudios de bioequivalencia:

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que en los radicados 20221179927 / 20221232109 / 20221235819 / 20221266484, no se allegaron los perfiles de disolución para bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 175 mcg. No obstante, una vez revisada la información que adjuntó el usuario en los radicados 20221272100 y 20221237056, se procedió a evaluar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Prolevo 175 mcg y se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. No se evidencia estudios de bioequivalencia *in vivo* aprobados por parte de la Sala Especializada de Medicamentos para el producto levotiroxina 200 mcg cápsulas (mayor concentración) con expediente 20234895. Por lo anterior, justificar el por qué se realizó el estudio de bioexención por proporcionalidad de dosis con el biolote 1309823 (concentración 150 mcg), teniendo en cuenta que las guías internacionales de referencia para Colombia, recomiendan que el estudio *in vivo* se realice con la mayor concentración que es la de 200 mcg.
2. Justificar técnicamente el no cumplimiento de los perfiles de disolución comparativos; lo anterior, por cuanto se evidencia que los datos de disolución utilizados para estimar el factor de similitud F2 (Folio 2011 para pH 1.2; folio 2014 para pH 4.5; folio 2017 para pH 6.8, allegado bajo radicado 20221272100) tienen un

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

coeficiente de porcentaje de variación mayor de 10% para el segundo punto de tiempo (15 minutos). (Numeral 10.6, anexo técnico, resolución 1124 de 2016).

3. Allegar validación de la metodología analítica completa (todos los parámetros de validación) para los medios de disolución pH 4.5 y 6.8, donde se incluya la evaluación de los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema. (Numeral 10, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis de los estándares empleados de levotiroxina en el *Reporte de validación del método analítico para la disolución de levotiroxina sódica*.
5. Justificar el uso de aparato paletas en los perfiles de disolución, teniendo en cuenta que la forma farmacéutica del producto de prueba es cápsula blanda.
6. Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
7. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para el producto test Prolevo Levotiroxina 175 mcg, lote 1353890. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos (test y referencia) es de 5%.
8. Teniendo en cuenta que en la inspección de BPM no incluye el departamento de investigación y desarrollo sírvase aclarar a que área pertenecen los equipos utilizados en el estudio, si los equipos pertenecen al área de investigación y desarrollo allegue:
  - Equipo de disolución: certificados de mantenimiento y calificación operacional y de desempeño
  - Cromatógrafo: certificado del mantenimiento y certificado de calificación
  - Balanza analítica: certificado de mantenimiento y calibración
  - Medidor de pH: certificado de mantenimiento y calibración
  - Columna: certificado del proveedor y formato de uso

Todos los documentos deben corresponder a las fechas de la realización del estudio Febrero 2022.

9. Allegar el formato de presentación de información de estudios de bioequivalencia identificado con código ASS-RSA-FM079 diligenciado en su totalidad para la concentración de 175 mcg, y según lo establecido en la Resolución 1124 de 2016 y Resolución 662 de 2022; ya que se evidenció que: no se completó la información de la descripción de la solicitud, toda vez que mencionan en el objetivo del *“Protocolo para la comparación de perfiles de disolución in vitro para Levotiroxina sódica 175*

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**mcg, CBG”** que los perfiles fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y en otros apartados del documento mencionan que estos perfiles fueron realizados por proporcionalidad de dosis (Se recuerda que el producto farmacéutico levotiroxina sódica 175 mcg contiene un principio activo de estrecho margen terapéutico, por ende, no puede optar a bioexención por sistema de clasificación biofarmacéutico); tampoco se diligenció la información del numeral 3. IDENTIFICACIÓN DE CENTROS para el estudio de perfiles de disolución por bioexención para la concentración de la referencia; además no se diligenció el número del lote evaluado, potencia, fecha de fabricación y fecha de expiración para el producto test; ni el número de lote, potencia y fecha de expiración para el producto de referencia (biolote).

10. Recuerde que la aprobación de la presente solicitud está condicionada a la aprobación del estudio *in vivo* para la concentración de Prolevo 150 mcg (Radicado 20221128935).
11. Allegar la información de los perfiles de disolución de Prolevo 175 mcg para que repose en el expediente 20235357. El incumplimiento de lo anterior, puede ser una causal de negación.
12. Recuerde que la respuesta a los presentes requerimientos debe allegarla al radicado 20221179927 y expediente 20235357 (Prolevo 175 mcg). En caso de que sean enviados en un radicado o expediente diferente, no será evaluada.
13. Explicar cómo va a hacer la producción en Colombia dado que Crynssen Pharma S.A.S. tiene certificación de BPM según Resolución 2020034509 del 09 de octubre de 2020 únicamente para el acondicionamiento secundario (Etiquetado, desetiquetado, estuchado, desestuchado, codificado, colocación y/o retiro de insertos y/o stickers y termoencogido) de medicamentos estériles y no estériles en todas las FF que requieren o no áreas especiales de manufactura y que no requieren de cadena de frío y por el término de 3 años, lo cual no incluye la fabricación de producto terminado; lo que no es consistente con el contrato de prestación de servicios entre Procaps S.A. y Crynssen Pharma S.A.S. por: Servicios de fabricación de producto terminado (formas farmacéuticas líquidas, en polvo y/o cremas, medicamentos, productos fitoterapéuticos y suplementos dietarios).

Se solicita al interesado que, para próximas oportunidades, allegue a esta Sala la información organizada, clara y precisa. Adicionalmente, se recomienda dar cumplimiento a los lineamientos administrativos establecidos por Invima por cada solicitud, así como también evitar los continuos anexos al expediente. Lo anterior, con el fin de evitar reprocesos. Esta práctica se ve de manera reiterada en trámites del interesado.

### 3.1.5.4 ALKA-SELTZER® DIRECT

Expediente : 20242867  
Radicado : 20221275145  
Fecha : 27/12/2022

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interesado : BAYER S.A.

Composición:

Cada tableta efervescente contiene 1000 mg ácido cítrico, 1976 mg bicarbonato de sodio

Forma farmacéutica: Tableta efervescente

Indicaciones:

Alka-Seltzer® Direct está indicado para el tratamiento de los síntomas del reflujo gastroesofágico como agrieras, indigestión, malestar estomacal y otros síntomas relacionados con la acidez, tales como malestar y plenitud estomacal, saciedad precoz, pesadez estomacal, gases o flatulencias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de sus excipientes.  
Alcalosis metabólica o respiratoria, hipocalcemia, hipoclorhidria.

Precauciones y Advertencias

Precauciones generales:

Este producto contiene sodio, por tanto, debe tomarse en consideración en aquellos pacientes en los que es necesario una dieta controlada en sodio. El producto debe tomarse tal como se recomienda. Los pacientes no deben tomar más de la dosis recomendada o por tiempos prolongados. Si los síntomas persisten o solo hay ligera mejoría el paciente deberá contactar a su médico. Dosis altas o el uso prolongado puede ocasionar alcalosis metabólica.

Se debe tener precaución en pacientes con hipocalcemia preexistente y/o hipocalcemia, ya que puede empeorar la alcalosis. Estas alteraciones electrolíticas deben corregirse antes del inicio de la terapia con bicarbonato de sodio o concomitantemente con esta.

Este producto debe usarse con precaución en pacientes con hipertensión, afecciones edematosas (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal) y en pacientes con aldosteronismo, y cirrosis hepática. Si se van a utilizar productos de bicarbonato de sodio en pacientes con enfermedad renal, se deben monitorear los electrolitos séricos, especialmente el bicarbonato.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

El bicarbonato de sodio tiene una baja toxicidad aguda con una dosis oral letal media reportada de  $> 4,000 \text{ mg / kg}$  en una variedad de especies. No fue embrio-tóxico o teratogénico en ratas y ratones. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas alimentadas con bicarbonato de sodio.

El ácido cítrico tiene una baja toxicidad aguda por exposición oral en ratas ( $DL_{50} = 3,000 \text{ mg / kg}$ ) y ratón ( $DL_{50} = 5.400 \text{ mg / kg}$ ). El ácido cítrico no mostró toxicidad reproductiva ni fue cancerígeno ni agente teratogénico. Además, no fue mutagénico in vitro e in vivo.

Reacciones adversas

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas enlistadas se basan en informes espontáneos, por lo tanto, no es posible una organización de acuerdo con las categorías de frecuencia del Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas III.

Sistema digestivo:

Eructos, vómito, flatulencia, dolor abdominal superior.

En casos extremadamente raros, la ingesta de bicarbonato de sodio puede provocar perforación gástrica.

La administración oral excesiva de sales de citrato puede tener un efecto laxante.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipocalcemia, hiponatremia, alcalosis metabólica (los síntomas pueden incluir falta de aliento, efectos musculares como debilidad, hipertonicidad muscular, espasmos y tetania, especialmente con hipocalcemia y efectos del sistema nervioso central).

Interacciones

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Los cambios en la acidez gástrica, por ejemplo, durante el tratamiento con antiácidos, pueden afectar la velocidad y el grado de absorción de algunos medicamentos, si se toman concomitantemente.

El bicarbonato de sodio puede reducir la absorción de medicamentos como las tetraciclinas (especialmente la doxiciclina) y el ketoconazol.

El bicarbonato de sodio puede aumentar la excreción renal de fármacos como, por ejemplo, salicilatos (entre otros, aspirina), barbitúricos y litio.

El bicarbonato de sodio puede reducir la excreción renal de fármacos como, por ejemplo, efedrina, quinidina, anfetaminas y flecainida.

Generalmente, se recomienda administrar el producto por separado de otros medicamentos, permitiendo un intervalo de al menos 2 horas.

El uso simultáneo prolongado de bicarbonato de sodio con uso excesivo de preparaciones que contienen calcio como la leche y los productos lácteos pueden causar el síndrome de leche y alcalinos.

Las sales de citrato pueden mejorar la absorción de aluminio del tracto gastrointestinal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

Poblaciones Especiales

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de bicarbonato de sodio en mujeres embarazadas. Ácido cítrico: no hay estudios bien controlados que se hayan realizado en mujeres

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

embarazadas. El ácido cítrico debe usarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Alka Seltzer Direct durante el embarazo, ya que aumenta la retención de líquidos y puede causar alcalosis metabólica materna o fetal.

#### Lactancia

No hay información suficiente sobre la excreción de bicarbonato de sodio en la leche humana.

Ácido cítrico: no hay información suficiente sobre la excreción de ácido cítrico en la leche humana.

Tampoco los informes / estudios publicados demuestran la excreción de bicarbonato de sodio y ácido cítrico en la leche materna, tampoco informes / estudios que lo excluyen están disponibles.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de bicarbonato de sodio y ácido cítrico durante la lactancia.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario:

Las tabletas efervescentes se deben disolver completamente en al menos 100 mL de agua.

Deben observarse las siguientes instrucciones de dosificación:

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 tabletas, como sea necesario. No deben excederse más de 8 tabletas en 24 horas.

Si los síntomas persisten por más de dos semanas consulte a su médico.

Pacientes pediátricos. Este producto no debe ser administrado en menores de 12 años a menos que sea indicado por su médico.

Pacientes geriátricos. Adultos de 60 años y mayores: 1-2 tabletas según sea necesario, no deben excederse más de 4 tabletas en 24 horas.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado No. 20221275145

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

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Composición:**

Cada tableta efervescente contiene 1000 mg ácido cítrico, 1976 mg bicarbonato de sodio

**Forma farmacéutica:** Tableta efervescente

**Indicaciones:**

**Antiácido, coadyuvante en el alivio sintomático de la acidez estomacal y sensación de llenura generados por exceso en ingesta de bebidas no alcohólicas y comidas, en mayores de 12 años.**

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de sus excipientes.  
Alcalosis metabólica o respiratoria, hipocalcemia, hipoclorhidria.

**Precauciones y Advertencias**

**Precauciones generales:**

Este producto contiene sodio, por tanto, debe tomarse en consideración en aquellos pacientes en los que es necesario una dieta controlada en sodio. El producto debe tomarse tal como se recomienda. Los pacientes no deben tomar más de la dosis recomendada o por tiempos prolongados. Si los síntomas persisten o solo hay ligera mejoría el paciente deberá contactar a su médico. Dosis altas o el uso prolongado puede ocasionar alcalosis metabólica.

Se debe tener precaución en pacientes con hipocalcemia preexistente y/o hipocalcemia, ya que puede empeorar la alcalosis. Estas alteraciones electrolíticas deben corregirse antes del inicio de la terapia con bicarbonato de sodio o concomitantemente con esta. Este producto debe usarse con precaución en pacientes con hipertensión, afecciones edematosas (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal) y en pacientes con aldosteronismo, y cirrosis hepática. Si se van a utilizar productos de bicarbonato de sodio en pacientes con enfermedad renal, se deben monitorear los electrolitos séricos, especialmente el bicarbonato.

**Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**

El bicarbonato de sodio tiene una baja toxicidad aguda con una dosis oral letal media reportada de  $> 4,000 \text{ mg / kg}$  en una variedad de especies. No fue embrio-tóxico o teratogénico en ratas y ratones. No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas alimentadas con bicarbonato de sodio.

El ácido cítrico tiene una baja toxicidad aguda por exposición oral en ratas ( $DL_{50} = 3,000 \text{ mg / kg}$ ) y ratón ( $DL_{50} = 5.400 \text{ mg / kg}$ ). El ácido cítrico no mostró toxicidad reproductiva ni fue cancerígeno ni agente teratogénico, Además, no fue mutagénico in vitro e in vivo.

**Reacciones adversas**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas enlistadas se basan en informes espontáneos, por lo tanto, no es posible una organización de acuerdo con las categorías de frecuencia del Consejo Internacional de Organizaciones de Ciencias Médicas III.

#### **Sistema digestivo:**

Eructos, vómito, flatulencia, dolor abdominal superior.

En casos extremadamente raros, la ingesta de bicarbonato de sodio puede provocar perforación gástrica.

La administración oral excesiva de sales de citrato puede tener un efecto laxante.

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Hipocalemia, hiponatremia, alcalosis metabólica (los síntomas pueden incluir falta de aliento, efectos musculares como debilidad, hipertonicidad muscular, espasmos y tetania, especialmente con hipocalcemia y efectos del sistema nervioso central).

#### **Interacciones**

##### **Interacciones medicamentosas y de otro género:**

Los cambios en la acidez gástrica, por ejemplo, durante el tratamiento con antiácidos, pueden afectar la velocidad y el grado de absorción de algunos medicamentos, si se toman concomitantemente.

El bicarbonato de sodio puede reducir la absorción de medicamentos como las tetraciclinas (especialmente la doxiciclina) y el ketoconazol.

El bicarbonato de sodio puede aumentar la excreción renal de fármacos como, por ejemplo, salicilatos (entre otros, aspirina), barbitúricos y litio.

El bicarbonato de sodio puede reducir la excreción renal de fármacos como, por ejemplo, efedrina, quinidina, anfetaminas y flecainida.

Generalmente, se recomienda administrar el producto por separado de otros medicamentos, permitiendo un intervalo de al menos 2 horas.

El uso simultáneo prolongado de bicarbonato de sodio con uso excesivo de preparaciones que contienen calcio como la leche y los productos lácteos pueden causar el síndrome de leche y alcalinos.

Las sales de citrato pueden mejorar la absorción de aluminio del tracto gastrointestinal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Embarazo**

No hay o hay una cantidad limitada de datos sobre el uso de bicarbonato de sodio en mujeres embarazadas. Ácido cítrico: no hay estudios bien controlados que se hayan

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

realizado en mujeres embarazadas. El ácido cítrico debe usarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio supera el posible riesgo.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Alka Seltzer Direct durante el embarazo, ya que aumenta la retención de líquidos y puede causar alcalosis metabólica materna o fetal.

#### **Lactancia**

No hay información suficiente sobre la excreción de bicarbonato de sodio en la leche humana. Ácido cítrico: no hay información suficiente sobre la excreción de ácido cítrico en la leche humana. Tampoco los informes / estudios publicados demuestran la excreción de bicarbonato de sodio y ácido cítrico en la leche materna, tampoco informes / estudios que lo excluyen están disponibles.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de bicarbonato de sodio y ácido cítrico durante la lactancia.

**Vía de administración: oral**

#### **Dosificación y grupo etario:**

Las tabletas efervescentes se deben disolver completamente en al menos 100 mL de agua. Deben observarse las siguientes instrucciones de dosificación:

**Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 tabletas, como sea necesario. No deben excederse más de 8 tabletas en 24 horas.**

**Si los síntomas persisten por más de dos semanas consulte a su médico.**

**Pacientes pediátricos. Este producto no debe ser administrado en menores de 12 años a menos que sea indicado por su médico.**

**Pacientes geriátricos. Adultos de 60 años y mayores: 1-2 tabletas según sea necesario, no deben excederse más de 4 tabletas en 24 horas.**

**Condición de venta: Venta Libre**

**Norma farmacológica: 8.1.1.0.N10**

#### **3.1.5.5 IDEFEX® FRUIT**

Expediente : 20243038

Radicado : 20221279060

Fecha : 30/12/2022

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

**Composición:**

Cada 100 mL contiene 66,7 g de lactulosa

**Forma farmacéutica: Solución oral.**

Acta No. 15 de 2023 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

- Estreñimiento: Regulación del ritmo fisiológico del colon.
- Condiciones en las que una deposición blanda se considera de beneficio médico: Hemorroides, post-cirugía colónica/anal

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes.
- Galactosemia.
- Obstrucción gastrointestinal, perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva.

Precauciones y Advertencias

Se recomienda consultar a un médico en caso de:

- Síntomas abdominales dolorosos de causa indeterminada antes de iniciar el tratamiento.
- Efecto terapéutico insuficiente después de varios días.

El uso crónico de dosis no ajustadas y el mal uso pueden provocar diarrea y alteración del equilibrio electrolítico.

La dosis normalmente utilizada en caso de estreñimiento no debería suponer un problema para los diabéticos.

Población pediátrica:

Los laxantes deben únicamente utilizarse en niños en casos excepcionales y bajo supervisión médica. Se debe tener en cuenta que el reflejo que causa la defecación puede alterarse durante el tratamiento.

Información sobre residuos de fabricación con efecto conocido:

Este producto contiene lactosa, galactosa y fructosa de la ruta de producción. Por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La lactulosa debe administrarse con cuidado a los pacientes que no toleran la lactosa.

Información sobre excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene propilenglicol (E1520). La administración conjunta con cualquier sustrato de la a alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede inducir efectos adversos graves en los recién nacidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo: No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Idefex® Fruit puede utilizarse durante el embarazo.

**Lactancia:** No se anticipan efectos en el recién nacido/infante lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a la lactulosa es insignificante. Idefex® Fruit puede utilizarse durante la lactancia.

**Fertilidad:** No se esperan efectos, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:**

La influencia de la lactulosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Puede presentarse flatulencia durante los primeros días de tratamiento. Por regla general, desaparece después de unos días.

Cuando se usan dosis más altas que las indicadas, pueden presentarse dolor abdominal y diarrea. En tales casos, la dosis debe reducirse.

Si se usan dosis altas (normalmente solo asociadas con encefalopatía hepática, HE) durante un período prolongado, el paciente puede experimentar un desequilibrio electrolítico debido a la diarrea.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad principalmente limitadas a la piel e identificadas como posibles reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia.

**Lista tabulada de reacciones adversas:**

Los siguientes efectos adversos se han experimentado con las frecuencias indicadas a continuación en pacientes tratados con lactulosa en ensayos clínicos controlados con placebo [muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )] o se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación [frecuencia no conocida (no se puede estimar una frecuencia precisa a partir de los datos disponibles)].

| Sistema/Clase de órgano                             | Categoría de frecuencia |                                                 |                                              |                                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                     | Muy frecuente           | Frecuente                                       | Poco frecuente                               | Frecuencia no conocida             |
| <i>Trastornos del sistema inmune</i>                |                         |                                                 |                                              | Hipersensibilidad ad.              |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                | Diarrea.                | Flatulencias, dolor abdominal, náuseas, vómito. |                                              |                                    |
| <i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i> |                         |                                                 |                                              | Rash, prurito, urticaria, eritema. |
| <i>Investigaciones</i>                              |                         |                                                 | Desbalance de electrolitos debido a diarrea. |                                    |

Población pediátrica:

Se espera que el perfil de seguridad en niños sea similar al de los adultos.

Sobredosis:

Si la dosis es demasiado alta, puede ocurrir lo siguiente:

Síntoma: Diarrea y dolor abdominal.

Tratamiento: Suspensión del tratamiento o reducción de la dosis. La pérdida extensa de líquidos por diarrea o vómitos puede requerir la corrección de los trastornos electrolíticos.

Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacciones

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No existen recomendaciones posológicas especiales, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Se debe ingerir una dosis única de lactulosa y no se debe mantener en la boca durante un período de tiempo prolongado.

En el caso de una dosis diaria única, debe tomarse a la misma hora, por ejemplo, durante el desayuno.

Durante la terapia con laxantes se recomienda beber cantidades suficientes de líquidos (1,5-2 L, equivalente a 6-8 vasos) durante el día.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La solución de lactulosa se puede administrar diluida o sin diluir.

Para la presentación en frasco, se puede usar la taza medidora.

Dosificación en caso de estreñimiento o en condiciones en las que una deposición blanda se consideren un beneficio médico:

La lactulosa puede administrarse en una dosis diaria única o en dos dosis divididas.

Después de unos días, la dosis inicial puede ajustarse a la dosis de mantenimiento según la respuesta al tratamiento. Pueden ser necesarios varios días (2-3 días) de tratamiento antes de que se produzca el efecto del tratamiento.

Idefex® Fruit solución oral en frascos

|                            | Dosis inicial diaria | Dosis de mantenimiento diaria |
|----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Adultos y adolescentes     | 15-45 mL             | 15-30 mL                      |
| Niños (7-14 años)          | 15 mL                | 10-15 mL                      |
| Niños (1-6 años)           | 5-10 mL              | 5-10 mL                       |
| Infantes (menores a 1 año) | hasta 5 mL           | hasta 5 mL                    |

Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática:

No existen recomendaciones posológicas especiales, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

Condición de venta: venta libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario.
- Inserto CCDS000283 versión 8 allegado mediante radicado No. 20221279060
- Información para Prescribir CCDS000283 versión 8 allegado mediante radicado No. 20221279060

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

**Composición:**

**Cada 100 mL contiene 66,7 g de lactulosa**

**Forma farmacéutica: Solución oral.**

**Indicaciones:**

**Laxante útil en:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Coadyuvante en el manejo a corto plazo del estreñimiento ocasional cuando medidas no farmacológicas han sido insuficientes.
- Coadyuvante en condiciones en las que una deposición blanda se considera de beneficio médico tales como hemorroides, post-cirugía colónica/anal.
- Coadyuvante en el tratamiento de la encefalopatía porto sistémica.

#### Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes.
- Galactosemia.
- Obstrucción gastrointestinal, perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva.

#### Precauciones y Advertencias

Se recomienda consultar a un médico en caso de:

- Síntomas abdominales dolorosos de causa indeterminada antes de iniciar el tratamiento.
- Efecto terapéutico insuficiente después de varios días.

El uso crónico de dosis no ajustadas y el mal uso pueden provocar diarrea y alteración del equilibrio electrolítico.

La dosis normalmente utilizada en caso de estreñimiento no debería suponer un problema para los diabéticos.

#### Población pediátrica:

Los laxantes deben únicamente utilizarse en niños en casos excepcionales y bajo supervisión médica. Se debe tener en cuenta que el reflejo que causa la defecación puede alterarse durante el tratamiento.

#### Información sobre residuos de fabricación con efecto conocido:

Este producto contiene lactosa, galactosa y fructosa de la ruta de producción. Por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa o a la fructosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

La lactulosa debe administrarse con cuidado a los pacientes que no toleran la lactosa.

#### Información sobre excipientes con efecto conocido:

Este medicamento contiene propilenglicol (E1520). La administración conjunta con cualquier sustrato de la a alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede inducir efectos adversos graves en los recién nacidos.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia:

**Embarazo:** No se anticipan efectos durante el embarazo, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

**Idefex® Fruit** puede utilizarse durante el embarazo.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Lactancia:** No se anticipan efectos en el recién nacido/infante lactante, ya que la exposición sistémica de la madre lactante a la lactulosa es insignificante. Idefex® Fruit puede utilizarse durante la lactancia.

**Fertilidad:** No se esperan efectos, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:**

La influencia de la lactulosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Reacciones adversas**

**Resumen del perfil de seguridad:**

Puede presentarse flatulencia durante los primeros días de tratamiento. Por regla general, desaparece después de unos días.

Cuando se usan dosis más altas que las indicadas, pueden presentarse dolor abdominal y diarrea. En tales casos, la dosis debe reducirse.

Si se usan dosis altas (normalmente solo asociadas con encefalopatía hepática, HE) durante un período prolongado, el paciente puede experimentar un desequilibrio electrolítico debido a la diarrea.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad principalmente limitadas a la piel e identificadas como posibles reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron reportadas espontáneamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia.

**Lista tabulada de reacciones adversas:**

Los siguientes efectos adversos se han experimentado con las frecuencias indicadas a continuación en pacientes tratados con lactulosa en ensayos clínicos controlados con placebo [muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ )] o se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación [frecuencia no conocida (no se puede estimar una frecuencia precisa a partir de los datos disponibles)].

| Sistema/Clase de órgano                             | Categoría de frecuencia |                                                 |                                              |                                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                     | Muy frecuente           | Frecuente                                       | Poco frecuente                               | Frecuencia no conocida             |
| <i>Trastornos del sistema inmune</i>                |                         |                                                 |                                              | Hipersensibilidad ad.              |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                | Diarrea.                | Flatulencias, dolor abdominal, náuseas, vómito. |                                              |                                    |
| <i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i> |                         |                                                 |                                              | Rash, prurito, urticaria, eritema. |
| <i>Investigaciones</i>                              |                         |                                                 | Desbalance de electrolitos debido a diarrea. |                                    |

#### **Población pediátrica:**

Se espera que el perfil de seguridad en niños sea similar al de los adultos.

#### **Sobredosis:**

Si la dosis es demasiado alta, puede ocurrir lo siguiente:

**Síntoma:** Diarrea y dolor abdominal.

**Tratamiento:** Suspensión del tratamiento o reducción de la dosis. La pérdida extensa de líquidos por diarrea o vómitos puede requerir la corrección de los trastornos electrolíticos.

#### **Interacciones**

No se han realizado estudios específicos de interacciones

#### **Poblaciones Especiales**

**Pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

No existen recomendaciones posológicas especiales, ya que la exposición sistémica a la lactulosa es insignificante.

**Vía de administración:** Oral

**Dosificación y grupo etario:**

Se debe ingerir una dosis única de lactulosa y no se debe mantener en la boca durante un período de tiempo prolongado.

En el caso de una dosis diaria única, debe tomarse a la misma hora, por ejemplo, durante el desayuno.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Durante la terapia con laxantes se recomienda beber cantidades suficientes de líquidos (1,5-2 L, equivalente a 6-8 vasos) durante el día.

La solución de lactulosa se puede administrar diluida o sin diluir.

Para la presentación en frasco, se puede usar la taza medidora.

Dosificación en caso de estreñimiento o en condiciones en las que una deposición blanda se consideren un beneficio médico:

La lactulosa puede administrarse en una dosis diaria única o en dos dosis divididas.

Después de unos días, la dosis inicial puede ajustarse a la dosis de mantenimiento según la respuesta al tratamiento. Pueden ser necesarios varios días (2-3 días) de tratamiento antes de que se produzca el efecto del tratamiento.

Idefex® Fruit solución oral en frascos

|                            | Dosis inicial diaria | Dosis de mantenimiento diaria |
|----------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Adultos y adolescentes     | 15-45 mL             | 15-30 mL                      |
| Niños (7-14 años)          | 15 mL                | 10-15 mL                      |
| Niños (1-6 años)           | 5-10 mL              | 5-10 mL                       |
| Infantes (menores a 1 año) | hasta 5 mL           | hasta 5 mL                    |

En cuanto a la condición de venta la Sala considera que debe mantenerse bajo prescripción médica dado que no cumple con todos los criterios definidos en el artículo 1 de la Resolución 886 de 2004.

Adicionalmente, la Sala llama la atención en cuanto a que el titular solicita registro sanitario para un medicamento cuya composición es igual a la de otro medicamento ya registrado por él mismo, lo cual contraviene el Parágrafo 1° del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995.

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

La Sala aclara que en el presente concepto se unifican las indicaciones para los medicamentos cuyo principio activo sea lactulosa.

### 3.1.5.6 PEG SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20243346  
Radicado : 20221281284  
Fecha : 30/12/2022  
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución oral contiene 50g de polietilenglicol 3350

Forma farmacéutica: Solución oral

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Indicaciones:

Tratamiento sintomático del estreñimiento en niños de 6 meses en adelante. Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe descartar un trastorno orgánico, especialmente en niños menores de 2 años. PEG Solución oral debe ser solamente un tratamiento temporal para el estreñimiento, de no más de 3 meses, en combinación con un estilo de vida y dieta adecuados. Si los síntomas persisten a pesar de las medidas relacionadas con la dieta y el estilo de vida saludable, se debería considerar la existencia de una causa subyacente y consultar con el médico tratante.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria severa (como colitis ulcerosa activa, enfermedad de Crohn, etc.) o megacolon tóxico, asociado a estenosis sintomática. Perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva. Íleo o sospecha de obstrucción intestinal. Síndromes abdominales dolorosos de causa indeterminada.

#### Precauciones y Advertencias

El tratamiento del estreñimiento con un laxante debe ser adyuvante a un estilo de vida y a una dieta saludables. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar un trastorno orgánico. Después de un tratamiento de 3 meses, se debe realizar una revisión clínica completa del estreñimiento. En caso de diarrea, se debe tener precaución en pacientes con tendencia a sufrir deshidratación y/o alteraciones en el balance hidroelectrolítico (como los adultos mayores, pacientes con problemas en la función hepática o renal o que estén tomando diuréticos) y se considerará la necesidad de controlar electrolitos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (erupción, urticaria, edema) con fármacos que contienen Polietilenglicol. Se han notificado casos excepcionales de shock anafiláctico. PEG Solución oral no contiene azúcar o polioles, y se puede prescribir a pacientes diabéticos o pacientes que lleven una dieta exenta de galactosa. Este medicamento está exento de sodio. Debido al mecanismo de acción del Polietilenglicol, se recomienda la ingesta de líquidos durante el tratamiento con este medicamento. La absorción de otros medicamentos puede transitoriamente verse reducida debido al aumento de la velocidad del tránsito intestinal inducida por el Polietilenglicol.

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia en las siguientes categorías:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raros ( $< 1/10,000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Población pediátrica: Las reacciones adversas listadas en la tabla a continuación fueron notificadas durante ensayos clínicos realizados sobre 147 niños de edades comprendidas entre 6 meses y 15 años, y en el uso postcomercialización. Por lo general, las reacciones adversas han sido de poca importancia y transitorias, y principalmente afectaron al sistema gastrointestinal.

| Clasificación de órganos                          | Reacciones adversas                                                                            |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b> |                                                                                                |
| Frecuencia no conocida                            | Reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico, angioedema, urticaria, erupción, prurito) |
| <b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>       |                                                                                                |
| Frecuentes                                        | Dolor abdominal<br>Diarrea*                                                                    |
| Poco frecuentes                                   | Vómitos<br>Hinchazón<br>Náuseas                                                                |

\* La diarrea puede ocasionar dolor perianal.

Población adulta:

En adultos, las siguientes reacciones adversas fueron observadas durante los ensayos clínicos y en el uso postcomercialización:

| Clasificación de órganos                                   | Reacciones adversas                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b>          |                                                                                                                      |
| Muy raros                                                  | Reacciones de hipersensibilidad (prurito, erupción, edema facial, edema de Quincke, urticaria y shock anafiláctico). |
| Frecuencia no conocida                                     | Eritema                                                                                                              |
| <b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></b> |                                                                                                                      |
| Frecuencia no conocida                                     | Trastornos electrolíticos (hiponatremia e hipopotasemia) y/o deshidratación, especialmente en pacientes ancianos.    |
| <b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>                |                                                                                                                      |
| Frecuentes                                                 | Dolor abdominal y/o distensión<br>Náuseas<br>Diarrea                                                                 |
| Poco frecuentes                                            | Vómitos<br>Urgencia para defecar e incontinencia fecal.                                                              |

Interacciones

Existe la posibilidad de que la absorción de otros medicamentos pueda ser transitoriamente reducida durante el uso de PEG Solución oral. El efecto terapéutico de medicamentos con un

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

índice terapéutico estrecho puede verse particularmente afectado (ej: antiepilépticos, digoxina y agentes inmunosupresores).

#### Poblaciones Especiales

**Embarazo:** Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se esperan efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo, puesto que la exposición sistémica a Polietilenglicol 3350 es insignificante. PEG Solución oral se puede utilizar durante el embarazo.

**Lactancia:** No hay datos sobre la excreción de Polietilenglicol 3350 en la leche materna. No se esperan efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Polietilenglicol 3350 en madres en periodo de lactancia es insignificante. Polietilenglicol 3350 puede ser utilizado durante la lactancia.

**Fertilidad:** No se han realizado estudios sobre la fertilidad con Polietilenglicol 3350, sin embargo, dado que la absorción sistémica de Polietilenglicol 3350 es insignificante, no se esperan efectos.

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

**Población pediátrica:** De acuerdo con la siguiente tabla encuentre la dosis (mL) de PEG solución oral que debe tomar. Se recomienda administrar con la copa dosificadora incluida dentro del envase. Lavar la copa dosificadora después de cada uso

| <b>Peso (kilos)</b> | <b>Dosis (gramos)</b> | <b>Dosis (mL)</b> |
|---------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>7 a 10</b>       | <b>8</b>              | <b>8</b>          |
| <b>11</b>           | <b>11</b>             | <b>22</b>         |
| <b>12</b>           | <b>12</b>             | <b>24</b>         |
| <b>13</b>           | <b>13</b>             | <b>26</b>         |
| <b>14</b>           | <b>14</b>             | <b>28</b>         |
| <b>15</b>           | <b>15</b>             | <b>30</b>         |
| <b>16</b>           | <b>16</b>             | <b>32</b>         |
| <b>17</b>           | <b>17</b>             | <b>34</b>         |

Niños de 6 a 12 meses: 8 mL al día.

Adultos y niños mayores de 17 kg: 34 mL al día.

El tratamiento deberá administrarse por la mañana para una dosis de 8 mL al día o dividirlo entre la mañana y la tarde para dosis mayores. Se recomienda beber 125 mL de líquidos (ej. agua) después de cada dosis.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En niños, el tratamiento no debe superar los 3 meses de duración debido a la falta de datos clínicos durante más de 3 meses. El restablecimiento de la movilidad intestinal inducido por el tratamiento se mantendrá mediante el estilo de vida y las medidas dietarias. El tratamiento deberá ser finalizado gradualmente y reanudado si vuelve a producirse estreñimiento.

El efecto de PEG Solución oral se aprecia dentro de las 24 a 48 horas siguientes a su administración.

La dosis diaria debe adaptarse en función de los efectos clínicos obtenidos.

Se recomienda calcular la dosis y administrar con la copa dosificadora incluida dentro del envase.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto allegado mediante radicado
- Información para Prescribir Versión allegado mediante radicado

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

**Composición:**

Cada 100 mL de solución oral contiene 50 g de polietilenglicol 3350 (500 mg/ml).

**Forma farmacéutica:** Solución oral

**Indicaciones:**

Tratamiento sintomático del estreñimiento en niños de 6 meses en adelante. Antes de iniciar el tratamiento, el médico debe descartar un trastorno orgánico, especialmente en niños menores de 2 años. PEG Solución oral debe ser solamente un tratamiento temporal para el estreñimiento, de no más de 3 meses, en combinación con un estilo de vida y dieta adecuados. Si los síntomas persisten a pesar de las medidas relacionadas con la dieta y el estilo de vida saludable, se debería considerar la existencia de una causa subyacente y consultar con el médico tratante.

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.**

**Enfermedad intestinal inflamatoria severa (como colitis ulcerosa activa, enfermedad de Crohn, etc.) o megacolon tóxico, asociado a estenosis sintomática. Perforación digestiva o riesgo de perforación digestiva. Íleo o sospecha de obstrucción intestinal. Síndromes abdominales dolorosos de causa indeterminada.**

Acta No. 15 de 2023 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Precauciones y Advertencias

El tratamiento del estreñimiento con un laxante debe ser adyuvante a un estilo de vida y a una dieta saludables. Antes de iniciar el tratamiento se debe descartar un trastorno orgánico. Después de un tratamiento de 3 meses, se debe realizar una revisión clínica completa del estreñimiento. En caso de diarrea, se debe tener precaución en pacientes con tendencia a sufrir deshidratación y/o alteraciones en el balance hidroelectrolítico (como los adultos mayores, pacientes con problemas en la función hepática o renal o que estén tomando diuréticos) y se considerará la necesidad de controlar electrolitos. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (erupción, urticaria, edema) con fármacos que contienen Polietilenglicol. Se han notificado casos excepcionales de shock anafiláctico. PEG Solución oral no contiene azúcar o polioles, y se puede prescribir a pacientes diabéticos o pacientes que lleven una dieta exenta de galactosa. Este medicamento está exento de sodio. Debido al mecanismo de acción del Polietilenglicol, se recomienda la ingesta de líquidos durante el tratamiento con este medicamento. La absorción de otros medicamentos puede transitoriamente verse reducida debido al aumento de la velocidad del tránsito intestinal inducida por el Polietilenglicol.

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia en las siguientes categorías: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raros ( $< 1/10,000$ ); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

**Población pediátrica:** Las reacciones adversas listadas en la tabla a continuación fueron notificadas durante ensayos clínicos realizados sobre 147 niños de edades comprendidas entre 6 meses y 15 años, y en el uso postcomercialización. Por lo general, las reacciones adversas han sido de poca importancia y transitorias, y principalmente afectaron al sistema gastrointestinal.

| Clasificación de órganos                          | Reacciones adversas                                                                            |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b> |                                                                                                |
| Frecuencia no conocida                            | Reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico, angioedema, urticaria, erupción, prurito) |
| <b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>       |                                                                                                |
| Frecuentes                                        | Dolor abdominal<br>Diarrea*                                                                    |
| Poco frecuentes                                   | Vómitos<br>Hinchazón<br>Náuseas                                                                |

\* La diarrea puede ocasionar dolor perianal.

## Población adulta:

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En adultos, las siguientes reacciones adversas fueron observadas durante los ensayos clínicos y en el uso postcomercialización:

| Clasificación de órganos                                   | Reacciones adversas                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Trastornos del sistema inmunológico</u></b>          |                                                                                                                      |
| Muy raros                                                  | Reacciones de hipersensibilidad (prurito, erupción, edema facial, edema de Quincke, urticaria y shock anafiláctico). |
| Frecuencia no conocida                                     | Eritema                                                                                                              |
| <b><u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u></b> |                                                                                                                      |
| Frecuencia no conocida                                     | Trastornos electrolíticos (hiponatremia e hipopotasemia) y/o deshidratación, especialmente en pacientes ancianos.    |
| <b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>                |                                                                                                                      |
| Frecuentes                                                 | Dolor abdominal y/o distensión<br>Náuseas<br>Diarrea                                                                 |
| Poco frecuentes                                            | Vómitos<br>Urgencia para defecar e incontinencia fecal.                                                              |

## Interacciones

Existe la posibilidad de que la absorción de otros medicamentos pueda ser transitoriamente reducida durante el uso de PEG Solución oral. El efecto terapéutico de medicamentos con un índice terapéutico estrecho puede verse particularmente afectado (ej: antiepilépticos, digoxina y agentes inmunosupresores).

## Poblaciones Especiales

**Embarazo:** Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. No se esperan efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo, puesto que la exposición sistémica a Polietilenglicol 3350 es insignificante. PEG Solución oral se puede utilizar durante el embarazo.

**Lactancia:** No hay datos sobre la excreción de Polietilenglicol 3350 en la leche materna. No se esperan efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a Polietilenglicol 3350 en madres en periodo de lactancia es insignificante. Polietilenglicol 3350 puede ser utilizado durante la lactancia.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Fertilidad:** No se han realizado estudios sobre la fertilidad con Polietilenglicol 3350, sin embargo, dado que la absorción sistémica de Polietilenglicol 3350 es insignificante, no se esperan efectos.

**Vía de administración:** oral

**Dosificación y grupo etario**

**Población pediátrica:** De acuerdo con la siguiente tabla encuentre la dosis (mL) de PEG solución oral que debe tomar. Se recomienda administrar con la copa dosificadora incluida dentro del envase. Lavar la copa dosificadora después de cada uso

| <b>Peso (kilos)</b> | <b>Dosis (gramos)</b> | <b>Dosis (mL)</b> |
|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 7 a 10              | 8                     | 8                 |
| 11                  | 11                    | 22                |
| 12                  | 12                    | 24                |
| 13                  | 13                    | 26                |
| 14                  | 14                    | 28                |
| 15                  | 15                    | 30                |
| 16                  | 16                    | 32                |
| 17                  | 17                    | 34                |

**Niños de 6 a 12 meses:** 8 mL al día.

**Adultos y niños mayores de 17 kg:** 34 mL al día.

El tratamiento deberá administrarse por la mañana para una dosis de 8 mL al día o dividirlo entre la mañana y la tarde para dosis mayores. Se recomienda beber 125 mL de líquidos (ej. agua) después de cada dosis.

En niños, el tratamiento no debe superar los 3 meses de duración debido a la falta de datos clínicos durante más de 3 meses. El restablecimiento de la movilidad intestinal inducido por el tratamiento se mantendrá mediante el estilo de vida y las medidas dietarias. El tratamiento deberá ser finalizado gradualmente y reanudado si vuelve a producirse estreñimiento.

El efecto de PEG Solución oral se aprecia dentro de las 24 a 48 horas siguientes a su administración.

La dosis diaria debe adaptarse en función de los efectos clínicos obtenidos.

Se recomienda calcular la dosis y administrar con la copa dosificadora incluida dentro del envase.

En cuanto a la condición de venta la Sala considera que debe ser bajo prescripción médica dado que no cumple con todos los criterios definidos en el artículo 1 de la Resolución 886 de 2004.

La Sala recomienda incluir en la Norma Farmacológica: 8.1.11.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO      | FORMA FARMACEUTICA | CONCENTRACION |
|---------|-----------------------|--------------------|---------------|
| A06AD15 | POLIETILENGLICOL 3350 | SOLUCIÓN ORAL      | 50 g / 100 mL |

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

### 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

#### 3.1.6.1 DURIVAST® 9.5 MG/24H DOS VECES POR SEMANA

Expediente : 20242182  
Radicado : 20221264836  
Fecha : 16/12/2022  
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

Composición:

Cada parche transdérmico de 21,6 cm<sup>2</sup> contiene rivastigmina 51.84 mg, con tasa de liberación 9,5 mg / 24 h

Forma farmacéutica: Parche Transdérmico

Indicaciones:

- Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.
- Tratamiento de la demencia de Alzheimer grave.
- Tratamiento de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Niños.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto ocasionadas por el parche de rivastigmina.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## Precauciones y Advertencias

Los parches transdérmicos DURIVAST® son parches para varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con la dosis, particularmente con cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento por más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 4,6 mg/24 h.

### Uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación que generan sobredosis

El uso inadecuado del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han ocasionado reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez llevaron a la muerte. La mayoría de los casos de uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación consisten en no retirar el parche viejo al colocar uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores instrucciones importantes para la administración del parche transdérmico de rivastigmina.

### Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea están relacionados con la dosis y podrían ocurrir al iniciar el tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación debido a vómito o diarrea prolongados se pueden manejar con fluidos intravenosos y reduciendo o interrumpiendo la dosis si se identifican y tratan rápidamente. La deshidratación puede llevar a desenlaces graves.

### Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

### Bradicardia

Rivastigmina podría ocasionar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o uso concomitante con medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes.

### Otras reacciones adversas

Se debe tener precaución al prescribir los parches transdérmicos DURIVAST® a:

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o defectos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular).
- Pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes con predisposición a estas condiciones, ya que rivastigmina podría aumentar las secreciones gástricas.
- Pacientes con predisposición a la obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos podrían inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

El parche de rivastigmina podría producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, por lo general, de intensidad leve o moderada. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores al respecto.

Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina podría ocasionar dermatitis alérgica por contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica por contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del área del parche, si se observa una reacción local más intensa (por ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto por el parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina, se deben cambiar a rivastigmina oral sólo después de obtener un resultado negativo en las pruebas de alergia y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por la exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Se han recibido reportes raros poscomercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

#### Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina podría exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos DURIVAST®. Lavar las manos con agua y jabón después de retirar el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuagarlos inmediatamente con abundante agua y buscar atención médica si los síntomas no desaparecen.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación) son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, incluidas náuseas y vómito.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se listan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

##### Tabla de reacciones adversas

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24 a 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y comparador activo, y las obtenidas de los datos postcomercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas

|                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       | Frecuente              | Infección urinaria                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      | Frecuente              | Anorexia, disminución del apetito                                                                                                                                                                                                |
|                                                                          | Poco frecuente         | Deshidratación                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                          | Frecuente              |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                          | Frecuente              | Ansiedad, depresión, delirio, agitación                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Poco frecuente         | Agresión                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas                                                                                                                                                                                        |
| <b>Trastornos del Sistema nervioso</b>                                   | Frecuente              | Cefalea, síncope, mareo                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Poco frecuente         | Agitación psicomotora                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | Muy rara               | Síntomas extrapiramidales                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia                                                                                                                                                |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                              | Poco frecuente         | Bradicardia                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                             | Frecuencia desconocida | Hipertensión                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     | Frecuente              | Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal                                                                                                                                                                             |
|                                                                          | Poco frecuente         | Úlcera gástrica                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Pancreatitis                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         | Frecuencia desconocida | Hepatitis, niveles elevados en las pruebas de la función hepática                                                                                                                                                                |
|                                                                          | Frecuencia desconocida |                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     | Frecuente              | Erupción cutánea                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    | Frecuente              | Incontinencia urinaria                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Frecuente              | Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (por ejemplo, eritema, prurito, edema, dermatitis, e irritación en el lugar de la aplicación), estados de astenia (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso. |
|                                                                          | Rara                   | Caídas                                                                                                                                                                                                                           |

Las siguientes reacciones adversas se han observado únicamente con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómito grave asociados con rotura de esófago (frecuencia desconocida).

#### Irritación de la piel

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en el que se aplicaron múltiples parches (durante un período de 11 días) a 58 participantes hombres sanos de entre 18 y 50 años de edad, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación se calificaron con una puntuación de 1 (“eritema mínimo, apenas perceptible”) y de 2 (“eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima”) de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 (“eritema y pápulas”). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de la aplicación poco después de retirar el último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de la aplicación fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación

Acta No. 15 de 2023 SEM  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

llevó a la interrupción del medicamento ni requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar de la aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de retirar el parche.

En otro ensayo clínico de adherencia e irritación de la piel en el que se aplicó un único parche en una población de participantes de edad avanzada (48 participantes con edades entre los 55 y los 90 años), la mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación fueron de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de la aplicación mostraron mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de retirar el parche.

En 6 participantes (12,50%) se observó una reacción vesicular (una puntuación de 6 según la clasificación sugerida por la guía de la EMA [EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1] y una puntuación de 5 según el documento de Preguntas y Respuestas [publicado en junio de 2018]) después de retirar el parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un período corto después de retirar el parche (entre pocas horas y pocos días).

## Interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con los parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina podría exagerar los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar los agentes anestésicos. Si es necesario, se pueden considerar posibles ajustes de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos aditivos, no se debe administrar rivastigmina concomitantemente con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han reportado efectos aditivos que conllevan a bradicardia (que podría ocasionar síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido atenolol) y rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares estén asociados con el riesgo más alto, pero también se han recibido reportes en pacientes que utilizan otros tipos de betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes y también con otros medicamentos que producen bradicardia (por ejemplo, medicamentos antiarrítmicos clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos cardíacos, pilocarpina).

Debido a que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, se debe observar con precaución la combinación de rivastigmina con medicamentos que inducen torsade de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina,

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacin, y también podría requerirse monitorización clínica (ECG).

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rivastigmina oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios realizados en voluntarios sanos. El aumento en el tiempo de protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina oral. No se observaron efectos indeseables sobre la conducción cardíaca después de la administración concomitante de digoxina y rivastigmina oral.

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos de prescripción habitual, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, y antihistamínicos, no se asoció con alteraciones en la cinética de la rivastigmina o con aumento en el riesgo de efectos indeseables clínicamente significativos.

Teniendo en cuenta su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina podría inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### Poblaciones Especiales

- Población pediátrica: el uso de rivastigmina en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: se debe tener especial precaución al ajustar la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Dichos pacientes podrían experimentar más reacciones adversas y existe mayor probabilidad de que deba interrumpirse el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: debido a un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir de manera estricta las recomendaciones de ajuste de la dosis teniendo en cuenta la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis en estos pacientes.
- Insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

En animales gestantes, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en seres humanos. No se encuentran disponibles datos clínicos sobre exposición en mujeres embarazadas. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó aumento en el tiempo de gestación. No se debe utilizar rivastigmina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### Lactancia

En animales, rivastigmina se distribuye en la leche materna. En seres humanos, se desconoce si rivastigmina se distribuye en la leche materna; por lo tanto, las pacientes bajo tratamiento con rivastigmina no deben amamantar.

#### Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de rivastigmina sobre la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Transdérmica

#### Dosificación y grupo etario

##### Posología y administración

Los parches transdérmicos DURIVAST® se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (ver también Método de Administración). El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con las directrices vigentes. Al igual que en cualquier otro tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que administre y controle el tratamiento de manera regular.

##### Posología

##### Dosis inicial

El tratamiento debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

##### Dosis de mantenimiento

Después de mínimo cuatro semanas de tratamiento y si el médico tratante considera que el paciente lo tolerará bien, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis diaria efectiva recomendada y con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

##### Aumento de la dosis

La dosis de 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva recomendada con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de rivastigmina. También se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de un efecto terapéutico con la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que dichas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido por más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis de 4,6 mg/24 h.

##### Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en la exposición comparable entre las formas farmacéuticas oral y transdérmica de rivastigmina, los pacientes bajo tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral se pueden cambiar a los parches transdérmicos DURIVAST ®, como se indica a continuación:

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 3 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 6 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral estable y bien tolerada de rivastigmina de 9 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no es estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 12 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Después de cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, siempre y cuando se hayan tolerado bien durante mínimo cuatro semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico el día después de la última dosis oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221264836
- Información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221264836

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado:

**Que el texto de la indicación quede así: Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.**

**En advertencias adicionar:**

- **Precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas.**

**En cuanto a bioequivalencia:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

**Estudio *in vivo*:**

1. Allegar cromatogramas (20% del total) de la validación bioanalítica código ACC Project-No.: 081B17-Val.
2. Allegar los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de cada uno de los voluntarios.
3. Indicar tamaño del lote evaluado y tamaño y número del lote industrial sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis del producto evaluado test lote: C0014AM0BT y producto de referencia lote: ALT025240 incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
5. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
6. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica, etapa analítica y estadística del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.

**Estudio *in vitro*:**

1. Allegar la validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación, incluyendo efecto del filtro) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad, conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema, toda vez que la presentada no se realizó para cada uno los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad.
2. Allegar los datos primarios que soporten el cálculo y los porcentajes de disolución presentados para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo realizados para los lotes C0014AM0BT y C0014AM0BS de Luye Pharma en los perfiles de disolución comparativos.
3. Indicar Tamaño del lote del producto de prueba.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. Allegar certificados de análisis para el producto test lotes: C0014AM0BT y C0014AM0BS incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.
5. Allegar certificados de análisis para el producto de referencia lotes: ALT025240 y ALT123120A incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.
6. Aclarar en la presentación de los perfiles de disolución comparativos si fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o por proporcionalidad de dosis

### 3.1.6.2 DURIVAST® 4.6 MG/24H DOS VECES POR SEMANA

Expediente : 20242522  
Radicado : 20221271898  
Fecha : 21/12/2022  
Interesado : BIOTOSCANA FARMA S.A.

#### Composición:

Cada parche transdérmico de 10,8 cm<sup>2</sup> contiene Rivastigmina 25.92 mg, con tasa de liberación 4,6 mg / 24h

Forma farmacéutica: Parche Transdérmico

#### Indicaciones:

- Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.
- Tratamiento de la demencia de Alzheimer grave.
- Tratamiento de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo rivastigmina, a otros derivados del carbamato o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática grave.

Niños.

Embarazo y lactancia.

Antecedentes de reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto ocasionadas por el parche de rivastigmina.

#### Precauciones y Advertencias

Los parches transdérmicos DURIVAST® son parches para varios días. Se debe tener cuidado y evitar la aplicación de más de un parche al mismo tiempo.

La incidencia y la gravedad de las reacciones adversas generalmente aumentan con la dosis, particularmente con cambios de dosis. Si se interrumpe el tratamiento por más de tres días, se debe reiniciar con la dosis de 4,6 mg/24h.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación que generan sobredosis

El uso inadecuado del medicamento y los errores de dosificación con el parche transdérmico de rivastigmina han ocasionado reacciones adversas graves; algunos casos han requerido hospitalización y rara vez llevaron a la muerte. La mayoría de los casos de uso inadecuado del medicamento y errores de dosificación consisten en no retirar el parche viejo al colocar uno nuevo y en el uso de varios parches al mismo tiempo. Se debe proporcionar a los pacientes y cuidadores instrucciones importantes para la administración del parche transdérmico de rivastigmina.

Trastornos gastrointestinales

Los trastornos gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea están relacionados con la dosis y podrían ocurrir al iniciar el tratamiento y/o al aumentar la dosis. Estas reacciones adversas ocurren con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes que muestran signos o síntomas de deshidratación debido a vómito o diarrea prolongados se pueden manejar con fluidos intravenosos y reduciendo o interrumpiendo la dosis si se identifican y tratan rápidamente. La deshidratación puede llevar a desenlaces graves.

Pérdida de peso

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer podrían perder peso mientras toman inhibidores de la colinesterasa, incluida rivastigmina. Se debe controlar el peso del paciente durante el tratamiento con parches transdérmicos de rivastigmina.

Bradicardia

Rivastigmina podría ocasionar bradicardia, que constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, predominantemente en pacientes con factores de riesgo. Se recomienda precaución en pacientes con mayor riesgo de desarrollar torsade de pointes; por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio reciente, bradiarritmias, predisposición a la hipopotasemia o hipomagnesemia, o uso concomitante con medicamentos que inducen la prolongación del intervalo QT y/o torsade de pointes.

Otras reacciones adversas

Se debe tener precaución al prescribir los parches transdérmicos DURIVAST® a:

- Pacientes con síndrome de disfunción sinusal o defectos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo auriculoventricular).
- Pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas o pacientes con predisposición a estas condiciones, ya que rivastigmina podría aumentar las secreciones gástricas.
- Pacientes con predisposición a la obstrucción urinaria y convulsiones, ya que los colinérgicos podrían inducir o exacerbar estas enfermedades.
- Pacientes con antecedentes de asma o enfermedad pulmonar obstructiva.

Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación

El parche de rivastigmina podría producir reacciones cutáneas en el lugar de aplicación, por lo general, de intensidad leve o moderada. Se debe instruir a los pacientes y cuidadores al respecto.

Estas reacciones no son en sí mismas una indicación de sensibilización. Sin embargo, el uso del parche de rivastigmina podría ocasionar dermatitis alérgica por contacto.

Se debe sospechar una dermatitis alérgica por contacto si las reacciones en el lugar de aplicación se extienden más allá del área del parche, si se observa una reacción local más intensa (por

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ejemplo, aumento del eritema, edema, pápulas, vesículas) y si los síntomas no mejoran significativamente dentro de las 48 horas después de retirar el parche. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes que desarrollen reacciones en el lugar de aplicación sugestivas de dermatitis alérgica por contacto por el parche de rivastigmina y que aún requieran tratamiento con rivastigmina, se deben cambiar a rivastigmina oral sólo después de obtener un resultado negativo en las pruebas de alergia y bajo estrecha supervisión médica. Es posible que algunos pacientes sensibilizados a rivastigmina por la exposición al parche de rivastigmina no puedan tomar rivastigmina en ninguna forma.

Se han recibido reportes raros poscomercialización de pacientes que experimentaron dermatitis alérgica (diseminada) cuando se les administró rivastigmina, independientemente de la vía de administración (oral, transdérmica). En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento.

#### Otras advertencias y precauciones

Rivastigmina podría exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Se debe evitar el contacto con los ojos después de manipular los parches transdérmicos DURIVAST®. Lavar las manos con agua y jabón después de retirar el parche. En caso de contacto con los ojos o si los ojos se enrojecen después de manipular el parche, enjuagarlos inmediatamente con abundante agua y buscar atención médica si los síntomas no desaparecen.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (generalmente eritemas leves a moderados en el lugar de la aplicación) son las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el uso del parche transdérmico de rivastigmina. Las siguientes reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, incluidas náuseas y vómito.

Las reacciones adversas en la Tabla 1 se listan de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y según la categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia son: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas reportadas en 1.670 pacientes con demencia de Alzheimer tratados con parches transdérmicos de rivastigmina durante 24 a 48 semanas en estudios clínicos aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo y comparador activo, y las obtenidas de los datos postcomercialización.

#### Tabla 1: Reacciones adversas

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                                                          |                        |                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecciones e infestaciones</b>                                       | Frecuente              | Infección urinaria                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                      | Frecuente              | Anorexia, disminución del apetito                                                                                                                                                                                                |
|                                                                          | Poco frecuente         | Deshidratación                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                          | Frecuente              | Ansiedad, depresión, delirio, agitación                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Poco frecuente         | Agresión                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Alucinaciones, intranquilidad, pesadillas                                                                                                                                                                                        |
| <b>Trastornos del Sistema nervioso</b>                                   | Frecuente              | Cefalea, síncope, mareo                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                          | Poco frecuente         | Agitación psicomotora                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                          | Muy rara               | Síntomas extrapiramidales                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Empeoramiento de la enfermedad de Parkinson, convulsiones, temblores, somnolencia                                                                                                                                                |
| <b>Trastornos cardiacos</b>                                              | Poco frecuente         | Bradicardia                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Bloqueo auriculoventricular, fibrilación auricular, taquicardia y síndrome de disfunción sinusal                                                                                                                                 |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                             | Frecuencia desconocida | Hipertensión                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                     | Frecuente              | Náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, dolor abdominal                                                                                                                                                                             |
|                                                                          | Poco frecuente         | Úlcera gástrica                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Pancreatitis                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                                         | Frecuencia desconocida | Hepatitis, niveles elevados en las pruebas de la función hepática                                                                                                                                                                |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                     | Frecuente              | Erupción cutánea                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                          | Frecuencia desconocida | Prurito, eritema, urticaria, vesículas, dermatitis alérgica (diseminada)                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos renales y urinarios</b>                                    | Frecuente              | Incontinencia urinaria                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b> | Frecuente              | Reacciones cutáneas en el lugar de la aplicación (por ejemplo, eritema, prurito, edema, dermatitis, e irritación en el lugar de la aplicación), estados de astenia (por ejemplo, fatiga, astenia), pirexia, disminución de peso. |
|                                                                          | Rara                   | Caídas                                                                                                                                                                                                                           |

Las siguientes reacciones adversas se han observado únicamente con rivastigmina cápsulas y solución oral, pero no en los estudios clínicos con parches transdérmicos de rivastigmina: malestar general, confusión, aumento de la sudoración (frecuentes); úlcera duodenal, angina de pecho (raras); hemorragia gastrointestinal (muy rara); y algunos casos de vómito grave asociados con rotura de esófago (frecuencia desconocida).

#### Irritación de la piel

En un estudio comparativo de biodisponibilidad en el que se aplicaron múltiples parches (durante un período de 11 días) a 58 participantes hombres sanos de entre 18 y 50 años de edad, la mayoría de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación se calificaron con una puntuación de 1 ("eritema mínimo, apenas perceptible") y de 2 ("eritema definido, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima") de acuerdo con la clasificación sugerida por la guía de la EMA (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

En muy pocos casos se asignó una puntuación de 3 ("eritema y pápulas"). En un solo caso, se observó erosión en el lugar de la aplicación poco después de retirar el último de los tres parches. Esta reacción en el lugar de la aplicación fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en la noche del mismo día. Ninguna de las reacciones observadas en el lugar de la aplicación llevó a la interrupción del medicamento ni requirió tratamiento. Todas las reacciones en el lugar

de la aplicación mejoraron con el tiempo dentro del período de observación de 48 horas después de retirar el parche.

En otro ensayo clínico de adherencia e irritación de la piel en el que se aplicó un único parche en una población de participantes de edad avanzada (48 participantes con edades entre los 55 y los 90 años), la mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación fueron de intensidad leve. El eritema fue la respuesta dérmica observada con mayor frecuencia. En general, las reacciones observadas en el lugar de la aplicación mostraron mejoría dentro del intervalo de tiempo de observación de 72 horas después de retirar el parche.

En 6 participantes (12,50%) se observó una reacción vesicular (una puntuación de 6 según la clasificación sugerida por la guía de la EMA [EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1] y una puntuación de 5 según el documento de Preguntas y Respuestas [publicado en junio de 2018]) después de retirar el parche. En todos los casos, la reacción fue de intensidad leve y se resolvió espontáneamente en un período corto después de retirar el parche (entre pocas horas y pocos días).

## Interacciones

### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones específicos con los parches transdérmicos de rivastigmina.

Como inhibidor de la colinesterasa, rivastigmina podría exagerar los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina durante la anestesia. Se recomienda precaución al seleccionar los agentes anestésicos. Si es necesario, se pueden considerar posibles ajustes de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Teniendo en cuenta sus efectos farmacodinámicos y los posibles efectos aditivos, no se debe administrar rivastigmina concomitantemente con otras sustancias colinérgicas. Rivastigmina podría interferir con la actividad de los medicamentos anticolinérgicos (por ejemplo, oxibutinina, tolterodina).

Se han reportado efectos aditivos que conllevan a bradicardia (que podría ocasionar síncope) con el uso combinado de varios betabloqueantes (incluido atenolol) y rivastigmina. Se espera que los betabloqueantes cardiovasculares estén asociados con el riesgo más alto, pero también se han recibido reportes en pacientes que utilizan otros tipos de betabloqueantes. Por lo tanto, se debe tener precaución cuando se combina rivastigmina con betabloqueantes y también con otros medicamentos que producen bradicardia (por ejemplo, medicamentos antiarrítmicos clase III, antagonistas de los canales de calcio, glucósidos cardíacos, pilocarpina).

Debido a que la bradicardia constituye un factor de riesgo en la aparición de torsade de pointes, se debe observar con precaución la combinación de rivastigmina con medicamentos que inducen torsade de pointes, como los antipsicóticos, es decir, algunas fenotiazinas (clorpromazina, levomepromazina), benzamidas (sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, veraliprida), pimozida, haloperidol, droperidol, cisaprida, citalopram, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, metadona, pentamidina y moxifloxacina, y también podría requerirse monitorización clínica (ECG).

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre rivastigmina oral y digoxina, warfarina, diazepam o fluoxetina en estudios realizados en voluntarios sanos. El aumento en el tiempo de protrombina inducido por warfarina no se ve afectado por la administración de rivastigmina oral. No se observaron efectos indeseables sobre la conducción cardíaca después de la administración concomitante de digoxina y rivastigmina oral.

La administración concomitante de rivastigmina con medicamentos de prescripción habitual, como antiácidos, antieméticos, antidiabéticos, antihipertensivos de acción central, bloqueantes de los canales de calcio, cardiotónicos, antianginosos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estrógenos, analgésicos, benzodiazepinas, y antihistamínicos, no se asoció con alteraciones en la cinética de la rivastigmina o con aumento en el riesgo de efectos indeseables clínicamente significativos.

Teniendo en cuenta su metabolismo, las interacciones metabólicas con otros medicamentos parecen poco probables, aunque rivastigmina podría inhibir el metabolismo de otras sustancias mediado por la butirilcolinesterasa.

#### Poblaciones Especiales

- Población pediátrica: el uso de rivastigmina en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer no es relevante.
- Pacientes con peso corporal inferior a 50 kg: se debe tener especial precaución al ajustar la dosis efectiva recomendada de 9,5 mg/24 h en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg. Dichos pacientes podrían experimentar más reacciones adversas y existe mayor probabilidad de que deba interrumpirse el tratamiento debido a reacciones adversas.
- Insuficiencia hepática: debido a un aumento en la exposición en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, como se ha observado con la formulación oral, se deben seguir de manera estricta las recomendaciones de ajuste de la dosis teniendo en cuenta la tolerabilidad individual. Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa podrían experimentar más reacciones adversas dependientes de la dosis. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al ajustar la dosis en estos pacientes.
- Insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

En animales gestantes, rivastigmina y/o sus metabolitos atravesaron la placenta. Se desconoce si esto ocurre en seres humanos. No se encuentran disponibles datos clínicos sobre exposición en mujeres embarazadas. En estudios peri/postnatales en ratas, se observó aumento en el tiempo de gestación. No se debe utilizar rivastigmina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En animales, rivastigmina se distribuye en la leche materna. En seres humanos, se desconoce si rivastigmina se distribuye en la leche materna; por lo tanto, las pacientes bajo tratamiento con rivastigmina no deben amamantar.

#### Fertilidad

No se observaron efectos adversos de rivastigmina sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas. Se desconocen los efectos de rivastigmina sobre la fertilidad en seres humanos.

Vía de administración: Transdérmica

#### Dosificación y grupo etario

##### Posología y administración

Los parches transdérmicos DURIVAST® se deben aplicar dos veces a la semana en días fijos (después de cuatro y tres días, respectivamente) (ver también Método de Administración). El tratamiento lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El diagnóstico se debe realizar de acuerdo con las directrices vigentes. Al igual que en cualquier otro tratamiento iniciado en pacientes con demencia, la terapia con rivastigmina se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que administre y controle el tratamiento de manera regular.

##### Posología

##### Dosis inicial

El tratamiento debe iniciar con 4,6 mg/24 h.

##### Dosis de mantenimiento

Después de mínimo cuatro semanas de tratamiento y si el médico tratante considera que el paciente lo tolerará bien, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis diaria efectiva recomendada y con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

##### Aumento de la dosis

La dosis de 9,5 mg/24 h es la dosis diaria efectiva recomendada con la cual se debe continuar mientras el paciente siga demostrando beneficio terapéutico.

Se debe reevaluar periódicamente el beneficio clínico de rivastigmina. También se debe considerar la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de un efecto terapéutico con la dosis óptima.

Si se observan reacciones adversas gastrointestinales, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento hasta que dichas reacciones adversas se resuelvan. El tratamiento con el parche transdérmico se puede reanudar a la misma dosis si no se ha interrumpido por más de tres días. De lo contrario, se debe reiniciar el tratamiento con la dosis de 4,6 mg/24 h.

##### Cambio de cápsulas o solución oral a parches transdérmicos

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con base en la exposición comparable entre las formas farmacéuticas oral y transdérmica de rivastigmina, los pacientes bajo tratamiento con rivastigmina cápsulas o solución oral se pueden cambiar a los parches transdérmicos DURIVAST®, como se indica a continuación:

- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 3 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 6 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral estable y bien tolerada de rivastigmina de 9 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Si la dosis oral de 9 mg/día no es estable y bien tolerada, se recomienda cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h.
- Un paciente bajo tratamiento con una dosis oral de rivastigmina de 12 mg/día se puede cambiar a los parches transdérmicos de 9,5 mg/24 h.

Después de cambiar a los parches transdérmicos de 4,6 mg/24 h, siempre y cuando se hayan tolerado bien durante mínimo cuatro semanas de tratamiento, se debe aumentar la dosis de 4,6 mg/24 h a 9,5 mg/24 h, que es la dosis efectiva recomendada.

Se recomienda aplicar el primer parche transdérmico el día después de la última dosis oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221271898
- Información para Prescribir Versión 01 basado en SmPC Versión 6.0 Marzo 2022. allegado mediante radicado No. 20221271898

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda al interesado:

**Que el texto de la indicación quede así: Tratamiento de la demencia de Alzheimer leve a moderadamente grave.**

**En advertencias adicionar:**

- **Precaución en pacientes con úlcera gástrica o duodenal activa o con predisposición a estas enfermedades, ya que la rivastigmina puede provocar un aumento en las secreciones gástricas.**

**En cuanto a bioequivalencia:**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

**Estudio *in vivo*:**

1. Allegar cromatogramas (20% del total) de la validación bioanalítica código ACC Project-No.: 081B17-Val
2. Allegar los perfiles de concentración-tiempo medios (lineales y semilogarítmicos) para cada formulación de cada uno de los voluntarios.
3. Indicar tamaño del lote evaluado y tamaño y número del lote industrial sobre el cual se realizaron los estudios para el producto test, tener en cuenta el numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
4. Allegar los certificados de análisis del producto evaluado test lote: C0014AM0BT y producto de referencia lote: ALT025240 incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento tanto para el producto en estudio test como para el de referencia. Recuerde que la diferencia máxima de potencia permitida entre los dos productos es de 5%.
5. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio *in vivo*.
6. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló la etapa clínica, etapa analítica y estadística del estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 2 de la Resolución 662 de 2022 y la fecha que cubre la realización del estudio.

**Estudio *in vitro*:**

1. Allegar la validación de la metodología analítica (todos los parámetros de validación, incluyendo efecto del filtro) para cada uno de los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad, conforme la resolución 1124 de 2016 numeral 10 relacionado a estudios *in vitro*, incluyendo los datos primarios, el protocolo, y los respectivos soportes cromatográficos y/o espectrofotométricos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema, toda vez que la presentada no se realizó para cada uno los medios de disolución requeridos pH 1.2, 4.5, 6.8 y medio de control de calidad.
2. Allegar los datos primarios que soporten el cálculo y los porcentajes de disolución presentados para cada una de las 12 tabletas en cada uno de los tiempos de muestreo realizados para los lotes C0014AM0BT y C0014AM0BS de Luye Pharma en los perfiles de disolución comparativos.
3. Indicar Tamaño del lote del producto de prueba

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

4. Allegar certificados de análisis para el producto test lotes: C0014AM0BT y C0014AM0BS incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.
5. Allegar certificados de análisis para el producto de referencia lotes: ALT025240 y ALT123120A incluyendo la prueba de potencia, fechas de fabricación y fechas de vencimiento.
6. Aclarar en la presentación de los perfiles de disolución comparativos si fueron basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica o por proporcionalidad de dosis

### 3.1.6.3 ZYLOPRIM® 200 MG TABLETAS

Expediente : 20243262  
Radicado : 20221280816  
Fecha : 30/12/2022  
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición:  
Cada tableta contiene 200 mg de Alopurinol

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:  
Coadyuvante en el tratamiento de la hiperuricemia

Contraindicaciones:  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición

Precauciones y Advertencias

Síndrome de hipersensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, incluyendo el exantema maculopapular, el síndrome de hipersensibilidad (también conocido como DRESS) y Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Estas reacciones son diagnósticos clínicos y su manifestación clínica siguen siendo la base para la toma de decisiones. Si tales reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, Zyloprim debe suspenderse inmediatamente. La reanudación del tratamiento no se debe llevar a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SJS/NET. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos para superar las reacciones cutáneas de hipersensibilidad.

Alelo HLA-B\*5801

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar síndrome de hipersensibilidad y SJS/NET relacionado con alopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B\*5801 varía ampliamente entre poblaciones étnicas: hasta un 20 % en la población china Han, aproximadamente un 12 % en la población coreana y un 1-2 % en individuos de origen japonés o europeo. No se ha establecido el uso del genotipado como herramienta de cribado para tomar decisiones sobre el tratamiento con alopurinol. Si el paciente es portador conocido de HLA-B\*5801, se puede considerar el uso de alopurinol si se cree que los beneficios superan los riesgos. Se requiere una vigilancia adicional para detectar signos de síndrome de hipersensibilidad o SJS/NET y se debe informar al paciente de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente ante la primera aparición de síntomas.

#### Insuficiencia hepática y renal

Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes bajo tratamiento por hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo, con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden tener algún deterioro concomitante de la función renal y el alopurinol debe usarse con precaución en este grupo.

La insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de diuréticos, en particular tiazidas, se han asociado con un mayor riesgo de SJS/NET inducido por alopurinol y otras reacciones de hipersensibilidad graves.

#### Hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia asintomática per se generalmente no se considera una indicación para el uso de Zyloprim. La modificación de la ingesta de líquidos y la dieta, junto con el manejo de la causa subyacente puede corregir la afección. No obstante, si con estas medidas la hiperuricemia persiste, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y solo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (ver Dosis recomendada en casos de insuficiencia renal).

#### Ataques de gota aguda

El tratamiento con Zyloprim no debe iniciarse hasta que un ataque agudo de gota haya remitido por completo, ya que pueden precipitarse nuevos ataques.

En las primeras etapas del tratamiento con alopurinol, al igual que con los agentes uricosúricos, puede precipitarse un ataque agudo de artritis gotosa. Por lo tanto, es recomendable administrar profilaxis con un antiinflamatorio adecuado o colchicina durante algunos meses. Se debe consultar la literatura para obtener detalles sobre la dosis adecuada y las precauciones y advertencias.

Si se desarrollan ataques agudos en pacientes que reciben Zyloprim, el tratamiento debe continuar con la misma dosis mientras el ataque agudo se trata con un agente antiinflamatorio adecuado.

#### Depósito de xantina

En condiciones en las que la tasa de formación de urato aumenta considerablemente (por ejemplo, enfermedad maligna y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente como para permitir

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

el depósito en el tracto urinario. Este riesgo puede minimizarse con una hidratación adecuada para lograr una dilución óptima de la orina.

#### Impacto de cálculos renales de ácido úrico

El tratamiento adecuado con Zylprim conducirá a la disolución de cálculos renales pélvicos grandes de ácido úrico, con la remota posibilidad de impactación en el uréter.

#### Trastornos de la tiroides

Se observaron valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) ( $>5,5 \mu\text{UI/mL}$ ) en pacientes en tratamiento a largo plazo con Zylprim (5,8 %) en un estudio de extensión abierto a largo plazo.

#### Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene Lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones adversas

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros fármacos.

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones. Para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos apropiados para calcular la incidencia.

En función de la frecuencia, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| Muy frecuente   | $\geq 1/10$                   |
| Frecuente       | $\geq 1/100$ a $< 1/10$       |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$    |
| Raro            | $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |
| Muy raro        | $< 1/10.000$                  |

La mayoría de reacciones adversas asociadas con Zylprim han sido raras en el conjunto de la población tratada y de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de trastornos renales y/o hepáticos.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

| Sistema de clasificación de órganos             | Frecuencia      | Reacción Adversa                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Muy raro        | Furunculosis                                                                                                                                                                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raro        | Agranulocitosis <sup>1</sup><br>Granulocitosis<br>Anemia aplásica <sup>1</sup><br>Trombocitopenia <sup>1</sup><br>Leucopenia<br>Leucocitosis<br>Eosinofilia<br>Aplasia eritrocítica pura |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Poco frecuentes | Hipersensibilidad <sup>2</sup>                                                                                                                                                           |
|                                                 | Muy raro        | Linfoma de células T angioinmunoblástico <sup>3</sup><br>Reacción anafiláctica                                                                                                           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Muy raro        | Diabetes mellitus<br>Hiperlipidemia                                                                                                                                                      |

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

|                                                                |                 |                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos                                       | Muy raro        | Depresión                                                                                                 |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy raro        | Coma<br>Parálisis<br>Ataxia<br>Neuropatía periférica<br>Parestesia<br>Somnolencia<br>Cefalea<br>Disgeusia |
|                                                                | No conocida     | Meningitis aséptica                                                                                       |
| Trastornos oculares                                            | Muy raro        | Cataratas<br>Alteración visual<br>Maculopatía                                                             |
| Trastornos del oído y del laberinto                            | Muy raro        | Vértigo                                                                                                   |
| Trastornos cardíacos                                           | Muy raro        | Angina de pecho<br>Bradicardia                                                                            |
| Trastornos vasculares                                          | Muy raro        | Hipertensión                                                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Poco frecuentes | Vómitos <sup>4</sup><br>Náuseas <sup>4</sup><br>Diarrea                                                   |
|                                                                | Muy raro        | Hematemesis<br>Esteatorrea<br>Estomatitis<br>Cambio en los hábitos intestinales                           |
| Trastornos hepatobiliares                                      | Poco frecuentes | Prueba de funcionalidad hepática anormal <sup>5</sup>                                                     |
|                                                                | Raro            | Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa) <sup>5</sup>                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                  | Frecuente       | Erupción cutánea                                                                                          |
|                                                                | Raro            | Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica <sup>6</sup>                                    |
|                                                                | Muy raro        | Angioedema <sup>7</sup><br>Erupción por medicamentos<br>Alopecia<br>Cambio color cabello                  |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Muy raro        | Hematuria<br>Azotemia                                                                                     |
| Trastornos del Aparato reproductor y mama                      | Muy raro        | Infertilidad masculina<br>Disfunción eréctil<br>Ginecomastia                                              |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy raro        | Edema<br>Malestar<br>Astenia<br>Pirexia <sup>8</sup>                                                      |
| Exploraciones complementarias                                  | Frecuente       | Aumento de la hormona estimulante del tiroides <sup>9</sup>                                               |

1. En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en individuos con insuficiencia renal y/o función hepática, lo que refuerza la necesidad de un cuidado especial en este grupo de pacientes.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio y colon). Si se producen tales reacciones, puede ser en cualquier momento durante el tratamiento, Zyloprim debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizada, normalmente se han presentado trastornos renales y/o hepáticos, especialmente cuando el desenlace ha sido mortal.
3. Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con Zyloprim.
4. En estudios clínicos iniciales, se notificaron náuseas y vómitos. Informes adicionales sugieren que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando Zyloprim después de las comidas.
5. Se ha comunicado disfunción hepática con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).
6. Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). El riesgo de padecer SSJ y NET u otras reacciones de hipersensibilidad graves es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Los mejores resultados en el tratamiento de dichas reacciones se relacionan con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. Se debe interrumpir inmediatamente cualquier el tratamiento con Zyloprim si ocurren dichas reacciones. Después de la recuperación de reacciones leves, si se desea, se puede reintroducir el tratamiento con Zyloprim a bajas dosis (p. ej. 50 mg/día) y aumentarse gradualmente. Se ha demostrado que el alelo HLA-B \*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo como herramienta de detección para decidir el tratamiento con Zyloprim. Si la erupción reaparece, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con alopurinol ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 4.8 Trastornos del sistema inmunológico). Si no pueden descartarse el SSJ/NET u otras reacciones graves de hipersensibilidad, NO vuelva a re-introducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento con Zyloprim.
7. Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a Zyloprim (ver trastornos del sistema inmunológico).
8. Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a Zyloprim (ver Trastornos del sistema inmunológico).
9. Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (THS) en sangre en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles indicativos de hipotiroidismo subclínico.

## Interacciones

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

#### 6-mercaptopurina y azatioprina

La azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatioprina junto con Zyloprim, solo se debe administrar una cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina porque la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

#### Vidarabina (arabinósido de adenina)

La evidencia sugiere que la vida media plasmática de la vidarabina aumenta en presencia de Zyloprim. Cuando los dos productos se usan concomitantemente, es necesaria una vigilancia adicional para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

#### Salicilatos y agentes uricosúricos

El oxipurinol, que es el principal metabolito del alopurinol y que es activo por sí mismo, se excreta por vía renal de manera similar al urato. Por tanto, los fármacos con actividad uricosúrica como probenecid o grandes dosis de salicilato pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del Zyloprim, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

#### Clorpropamida

Si se administra Zyloprim concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es deficiente, puede haber un mayor riesgo de actividad hipoglucémica prolongada porque alopurinol y clorpropamida pueden competir por la excreción en el túbulo renal.

#### Anticoagulantes de cumarina

Se han descrito algunos casos de aumento del efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran junto con Zyloprim, por lo tanto, todos los pacientes que reciben anticoagulantes deben ser controlados cuidadosamente.

#### Fenitoína

Zyloprim puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, pero no se ha demostrado su importancia clínica.

#### Teofilina

Se ha informado inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de la interacción puede explicarse por la participación de la xantina oxidasa en la biotransformación de la teofilina en humanos. Los niveles de teofilina deben controlarse en pacientes que inician o aumentan la terapia con Zyloprim.

#### Ampicilina/Amoxicilina

Se ha informado un aumento en la frecuencia de erupción cutánea entre pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina al mismo tiempo que Zyloprim en comparación con pacientes que no reciben ambos medicamentos. No se ha establecido la causa de la asociación descrita. Sin embargo, se recomienda que en los pacientes que reciben Zyloprim se utilice una alternativa a la ampicilina o la amoxicilina cuando esté disponible.

#### Citostáticos: Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina

Se ha notificado un aumento de la supresión de la médula ósea por la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos entre pacientes con enfermedad neoplásica (diferente a la leucemia) en

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

presencia de Zylloprim. Sin embargo, en un estudio controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloroetamina (clorhidrato de mostina), Zylloprim no pareció aumentar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

#### Ciclosporina

Los informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con Zylloprim. Se debe considerar la posibilidad de una mayor toxicidad de la ciclosporina si se administran conjuntamente los fármacos.

#### Didanosina

En voluntarios sanos y pacientes con VIH que recibieron didanosina, los valores de C<sub>max</sub> y AUC de didanosina en plasma se duplicaron aproximadamente con el tratamiento concomitante con Zylloprim (300 mg diarios) sin afectar la vida media terminal. Por lo tanto, pueden ser necesarias reducciones de la dosis de didanosina cuando se usa concomitantemente con Zylloprim.

#### Diuréticos

Se ha informado interacción entre alopurinol y furosemida que da como resultado un aumento del urato sérico y de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol. Se ha notificado un aumento del riesgo de hipersensibilidad cuando se administra Zylloprim con diuréticos, en particular tiazidas, especialmente en caso de insuficiencia renal.

#### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Se ha informado un mayor riesgo de hipersensibilidad cuando se administra Zylloprim con inhibidores de la ECA, especialmente en caso de insuficiencia renal.

#### Hidróxido de aluminio

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que se debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos

#### Poblaciones Especiales

##### Insuficiencia renal

El aclaramiento de alopurinol y oxipurinol se reduce considerablemente en pacientes con función renal deficiente, lo que resulta en niveles plasmáticos más altos en la terapia crónica. Los pacientes con insuficiencia renal, en los que los valores de aclaramiento de creatinina estaban entre 10 y 20 ml/min, mostraron concentraciones plasmáticas de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/litro tras un tratamiento prolongado con 300 mg de alopurinol al día. Esta es aproximadamente la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en personas con función renal normal. Por lo tanto, se requiere una reducción de la dosis de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal.

##### Pacientes de edad avanzada

No es probable que la cinética del fármaco se altere salvo por el deterioro de la función renal.

##### Vía de administración: oral

##### Dosificación y grupo etario

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### General

La dosis debe ajustarse controlando las concentraciones séricas de urato y los niveles urinarios de urato/ácido úrico a intervalos apropiados. Zyloprim se puede tomar por vía oral una vez al día después de una comida. Es bien tolerado, especialmente después de las comidas. Si la dosis diaria excede los 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser apropiado un régimen de dosis dividida. Poblaciones

- Adultos

Zyloprim debe introducirse en dosis bajas, por ejemplo, 100 mg/día para reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar solo si la respuesta de urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener especial precaución si la función renal es mala.

Se sugieren los siguientes esquemas de dosificación:

100 a 200 mg al día en condiciones leves,

300 a 600 mg diarios en condiciones moderadamente severas,

700 a 900 mg diarios en condiciones severas.

Si se requiere una dosificación basada en mg/kg de peso corporal, se deben usar de 2 a 10 mg/kg de peso corporal/día.

- Población pediátrica (menores de 15 años)

10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios. El uso en niños rara vez está indicado, excepto en condiciones malignas (especialmente leucemia) y ciertos trastornos enzimáticos como el síndrome de Lesch-Nyhan.

- Pacientes de edad avanzada

En ausencia de datos específicos, se debe usar la dosis más baja que produzca una reducción satisfactoria de urato. Se debe prestar especial atención a los consejos de la sección "Insuficiencia renal" y la sección "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo".

- Insuficiencia renal

Dado que el alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede provocar la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de la semivida plasmática.

En caso de insuficiencia renal grave, puede ser recomendable utilizar menos de 100 mg al día o utilizar dosis únicas de 100 mg a intervalos superiores a un día.

Si se dispone de instalaciones para controlar las concentraciones de oxipurinol en plasma, la dosis debe ajustarse para mantener los niveles de oxipurinol en plasma por debajo de 100 micromol/litro (15,2 mg/litro).

El alopurinol y sus metabolitos se eliminan mediante diálisis renal. Si se requiere diálisis dos o tres veces por semana, se debe considerar un programa de dosificación alternativo de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

- Insuficiencia hepática

Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática durante las primeras etapas de la terapia.

- Tratamiento de condiciones de alto recambio de urato, por ejemplo, Neoplasia o Síndrome de Lesch-Nyhan

Es recomendable corregir la hiperuricemia y/o hiperuricosuria existente con Zyloprim antes de iniciar la terapia citotóxica. Es importante una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima y se recomienda la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad del urato/ácido úrico en la orina. La dosis de Zyloprim debe estar en el extremo inferior del programa de dosificación recomendado.

Si la nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deben seguir los consejos dados en la sección de "Insuficiencia renal". Estos pasos pueden reducir el riesgo de que el depósito de xantina y/u oxipurinol complique la situación clínica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 18CCDS08Jun2016 allegado mediante radicado 20221280816
- Información para Prescribir Versión 18CCDS08Jun2016 allegado mediante radicado 20221280816

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica de la nueva concentración del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada tableta contiene 200 mg de Alopurinol**

**Forma farmacéutica:** tableta

**Indicaciones:**

**Coadyuvante en el tratamiento de la hiperuricemia**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la composición**

**Precauciones y Advertencias**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

### **Síndrome de hipersensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis epidérmica tóxica (NET)**

Las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol pueden manifestarse de muchas maneras diferentes, incluyendo el exantema maculopapular, el síndrome de hipersensibilidad (también conocido como DRESS) y Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET). Estas reacciones son diagnósticos clínicos y su manifestación clínica siguen siendo la base para la toma de decisiones. Si tales reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, Zyloprim debe suspenderse inmediatamente. La reanudación del tratamiento no se debe llevar a cabo en pacientes con síndrome de hipersensibilidad y SJS/NET. Los corticosteroides pueden ser beneficiosos para superar las reacciones cutáneas de hipersensibilidad.

### **Alelo HLA-B\*5801**

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar síndrome de hipersensibilidad y SJS/NET relacionado con alopurinol. La frecuencia del alelo HLA-B\*5801 varía ampliamente entre poblaciones étnicas: hasta un 20 % en la población china Han, aproximadamente un 12 % en la población coreana y un 1-2 % en individuos de origen japonés o europeo. No se ha establecido el uso del genotipado como herramienta de cribado para tomar decisiones sobre el tratamiento con alopurinol. Si el paciente es portador conocido de HLA-B\*5801, se puede considerar el uso de alopurinol si se cree que los beneficios superan los riesgos. Se requiere una vigilancia adicional para detectar signos de síndrome de hipersensibilidad o SJS/NET y se debe informar al paciente de la necesidad de interrumpir el tratamiento inmediatamente ante la primera aparición de síntomas.

### **Insuficiencia hepática y renal**

Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes bajo tratamiento por hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo, con diuréticos o inhibidores de la ECA, pueden tener algún deterioro concomitante de la función renal y el alopurinol debe usarse con precaución en este grupo.

La insuficiencia renal crónica y el uso concomitante de diuréticos, en particular tiazidas, se han asociado con un mayor riesgo de SJS/NET inducido por alopurinol y otras reacciones de hipersensibilidad graves.

### **Hiperuricemia asintomática**

La hiperuricemia asintomática per se generalmente no se considera una indicación para el uso de Zyloprim. La modificación de la ingesta de líquidos y la dieta, junto con el manejo de la causa subyacente puede corregir la afección. No obstante, si con estas medidas la hiperuricemia persiste, se debe empezar con dosis bajas (50 a 100 mg/día) para reducir el riesgo de reacciones adversas y solo se debe aumentar si la respuesta del urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener precaución especial si la función renal está alterada (ver Dosis recomendada en casos de insuficiencia renal).

### **Ataques de gota aguda**

El tratamiento con Zyloprim no debe iniciarse hasta que un ataque agudo de gota haya remitido por completo, ya que pueden precipitarse nuevos ataques.

En las primeras etapas del tratamiento con alopurinol, al igual que con los agentes uricosúricos, puede precipitarse un ataque agudo de artritis gotosa. Por lo tanto, es recomendable administrar profilaxis con un antiinflamatorio adecuado o colchicina durante algunos meses. Se debe consultar la literatura para obtener detalles sobre la dosis adecuada y las precauciones y advertencias.

Si se desarrollan ataques agudos en pacientes que reciben Zyloprim, el tratamiento debe continuar con la misma dosis mientras el ataque agudo se trata con un agente antiinflamatorio adecuado.

#### Depósito de xantina

En condiciones en las que la tasa de formación de urato aumenta considerablemente (por ejemplo, enfermedad maligna y su tratamiento, síndrome de Lesch-Nyhan), la concentración absoluta de xantina en la orina podría, en casos raros, aumentar lo suficiente como para permitir el depósito en el tracto urinario. Este riesgo puede minimizarse con una hidratación adecuada para lograr una dilución óptima de la orina.

#### Impacto de cálculos renales de ácido úrico

El tratamiento adecuado con Zyloprim conducirá a la disolución de cálculos renales pélvicos grandes de ácido úrico, con la remota posibilidad de impactación en el uréter.

#### Trastornos de la tiroides

Se observaron valores elevados de la hormona estimulante del tiroides (TSH) ( $>5,5 \mu\text{UI/mL}$ ) en pacientes en tratamiento a largo plazo con Zyloprim (5,8 %) en un estudio de extensión abierto a largo plazo.

#### Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene Lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Reacciones adversas

Para este producto no existe documentación clínica moderna que pueda utilizarse como apoyo para determinar la frecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas pueden variar en su incidencia dependiendo de la dosis recibida y también cuando se administran en combinación con otros fármacos.

La frecuencia asignada a las reacciones adversas son estimaciones. Para la mayoría de las reacciones no se dispone de datos apropiados para calcular la incidencia.

En función de la frecuencia, las reacciones adversas se han clasificado de la siguiente forma:

|                 |                               |
|-----------------|-------------------------------|
| Muy frecuente   | $\geq 1/10$                   |
| Frecuente       | $\geq 1/100$ a $< 1/10$       |
| Poco frecuentes | $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$    |
| Raro            | $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ |

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**Muy raro** <1/10.000

La mayoría de reacciones adversas asociadas con Zylprim han sido raras en el conjunto de la población tratada y de carácter leve. La incidencia es mayor en presencia de trastornos renales y/o hepáticos.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

| Sistema de clasificación de órganos             | Frecuencia      | Reacción Adversa                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones                     | Muy raro        | Furunculosis                                                                                                                                                                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Muy raro        | Agranulocitosis <sup>1</sup><br>Granulocitosis<br>Anemia aplásica <sup>1</sup><br>Trombocitopenia <sup>1</sup><br>Leucopenia<br>Leucocitosis<br>Eosinofilia<br>Aplasia eritrocítica pura |
| Trastornos del sistema inmunológico             | Poco frecuentes | Hipersensibilidad <sup>2</sup>                                                                                                                                                           |
|                                                 | Muy raro        | Linfoma de células T angioinmunoblástico <sup>3</sup><br>Reacción anafiláctica                                                                                                           |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    | Muy raro        | Diabetes mellitus<br>Hiperlipidemia                                                                                                                                                      |

|                                                                |                 |                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos                                       | Muy raro        | Depresión                                                                                                 |
| Trastornos del sistema nervioso                                | Muy raro        | Coma<br>Parálisis<br>Ataxia<br>Neuropatía periférica<br>Parestesia<br>Somnolencia<br>Cefalea<br>Disgeusia |
|                                                                | No conocida     | Meningitis aséptica                                                                                       |
| Trastornos oculares                                            | Muy raro        | Cataratas<br>Alteración visual<br>Maculopatía                                                             |
| Trastornos del oído y del laberinto                            | Muy raro        | Vértigo                                                                                                   |
| Trastornos cardíacos                                           | Muy raro        | Angina de pecho<br>Bradicardia                                                                            |
| Trastornos vasculares                                          | Muy raro        | Hipertensión                                                                                              |
| Trastornos gastrointestinales                                  | Poco frecuentes | Vómitos <sup>4</sup><br>Náuseas <sup>4</sup><br>Diarrea                                                   |
|                                                                | Muy raro        | Hematemesis<br>Esteatorrea<br>Estomatitis<br>Cambio en los hábitos intestinales                           |
| Trastornos hepatobiliares                                      | Poco frecuentes | Prueba de funcionalidad hepática anormal <sup>5</sup>                                                     |
|                                                                | Raro            | Hepatitis (incluyendo necrosis hepática y hepatitis granulomatosa) <sup>5</sup>                           |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                  | Frecuente       | Erupción cutánea                                                                                          |
|                                                                | Raro            | Síndrome de Steven Johnson y necrólisis epidérmica tóxica <sup>6</sup>                                    |
|                                                                | Muy raro        | Angioedema <sup>7</sup><br>Erupción por medicamentos<br>Alopecia<br>Cambio color cabello                  |
| Trastornos renales y urinarios                                 | Muy raro        | Hematuria<br>Azotemia                                                                                     |
| Trastornos del Aparato reproductor y mama                      | Muy raro        | Infertilidad masculina<br>Disfunción eréctil<br>Ginecomastia                                              |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy raro        | Edema<br>Malestar<br>Astenia<br>Pirexia <sup>8</sup>                                                      |
| Exploraciones complementarias                                  | Frecuente       | Aumento de la hormona estimulante del tiroides <sup>9</sup>                                               |

**1. En raras ocasiones se han recibido casos de trombocitopenia, agranulocitosis y anemia aplásica, especialmente en individuos con insuficiencia renal y/o función hepática, lo que refuerza la necesidad de un cuidado especial en este grupo de pacientes.**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Pueden producirse varias combinaciones de trastorno de hipersensibilidad retardado multiorgánico (conocido como síndrome de hipersensibilidad o DRESS) con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepato- esplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos). Otros órganos también pueden estar afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio y colon). Si se producen tales reacciones, puede ser en cualquier momento durante el tratamiento, Zyloprim debe interrumpirse de forma inmediata y permanente. Cuando se han producido reacciones de hipersensibilidad generalizada, normalmente se han presentado trastornos renales y/o hepáticos, especialmente cuando el desenlace ha sido mortal.
3. Muy raramente se ha descrito linfadenopatía angioinmunoblástica tras la biopsia de una linfadenopatía generalizada. Parece ser reversible con la interrupción del tratamiento con Zyloprim.
4. En estudios clínicos iniciales, se notificaron náuseas y vómitos. Informes adicionales sugieren que esta reacción no es un problema significativo y se puede evitar tomando Zyloprim después de las comidas.
5. Se ha comunicado disfunción hepática con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a alopurinol (ver trastornos del sistema inmunológico).
6. Las reacciones cutáneas son las que se producen con más frecuencia y pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Pueden tener carácter pruriginoso, maculopapular, a veces escamativo, otras purpúreo o raramente exfoliativo como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET). El riesgo de padecer SSJ y NET u otras reacciones de hipersensibilidad graves es mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Los mejores resultados en el tratamiento de dichas reacciones se relacionan con un diagnóstico temprano y una interrupción inmediata de cualquier medicamento sospechoso. Se debe interrumpir inmediatamente cualquier el tratamiento con Zyloprim si ocurren dichas reacciones. Después de la recuperación de reacciones leves, si se desea, se puede reintroducir el tratamiento con Zyloprim a bajas dosis (p. ej. 50 mg/día) y aumentarse gradualmente. Se ha demostrado que el alelo HLA-B \*5801 está asociado con el riesgo de desarrollar el síndrome de hipersensibilidad y SSJ/NET relacionado con alopurinol. No se ha establecido el uso de la determinación del genotipo como herramienta de detección para decidir el tratamiento con Zyloprim. Si la erupción reaparece, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con alopurinol ya que pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad graves (ver sección 4.8 Trastornos del sistema inmunológico). Si no pueden descartarse el SSJ/NET u otras reacciones graves de hipersensibilidad, NO vuelva a re-introducir alopurinol debido a una reacción grave o incluso mortal. El diagnóstico clínico SSJ/NET sigue siendo la base para la toma de decisiones. Si estas reacciones ocurren en cualquier momento durante el tratamiento, se debe interrumpir de forma inmediata y permanente el tratamiento con Zyloprim.
7. Se ha comunicado angioedema con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a Zyloprim (ver trastornos del sistema inmunológico).
8. Se han comunicado casos de fiebre con o sin signos o síntomas evidentes de una hipersensibilidad generalizada a Zyloprim (ver Trastornos del sistema inmunológico).
9. Los casos de aumento de la hormona estimulante del tiroides (THS) en sangre en los correspondientes estudios no notificaron ningún efecto en las concentraciones de T4 libre ni presentaron unos niveles indicativos de hipotiroidismo subclínico.

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

## **Interacciones**

### **6-mercaptopurina y azatioprina**

La azatioprina se metaboliza a 6-mercaptopurina que se inactiva por la acción de la xantina oxidasa. Cuando se administra 6-mercaptopurina o azatioprina junto con Zyloprim, solo se debe administrar una cuarta parte de la dosis habitual de 6-mercaptopurina o azatioprina porque la inhibición de la xantina oxidasa prolongará su actividad.

### **Vidarabina (arabinósido de adenina)**

La evidencia sugiere que la vida media plasmática de la vidarabina aumenta en presencia de Zyloprim. Cuando los dos productos se usan concomitantemente, es necesaria una vigilancia adicional para reconocer los efectos tóxicos aumentados.

### **Salicilatos y agentes uricosúricos**

El oxipurinol, que es el principal metabolito del alopurinol y que es activo por sí mismo, se excreta por vía renal de manera similar al urato. Por tanto, los fármacos con actividad uricosúrica como probenecid o grandes dosis de salicilato pueden acelerar la excreción de oxipurinol. Esto puede disminuir la actividad terapéutica del Zyloprim, aunque es preciso evaluar la trascendencia de este hecho en cada caso.

### **Clorpropamida**

Si se administra Zyloprim concomitantemente con clorpropamida cuando la función renal es deficiente, puede haber un mayor riesgo de actividad hipoglucémica prolongada porque alopurinol y clorpropamida pueden competir por la excreción en el túbulo renal.

### **Anticoagulantes de cumarina**

Se han descrito algunos casos de aumento del efecto anticoagulante de la warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos cuando se administran junto con Zyloprim, por lo tanto, todos los pacientes que reciben anticoagulantes deben ser controlados cuidadosamente.

### **Fenitoína**

Zyloprim puede inhibir la oxidación hepática de la fenitoína, pero no se ha demostrado su importancia clínica.

### **Teofilina**

Se ha informado inhibición del metabolismo de la teofilina. El mecanismo de la interacción puede explicarse por la participación de la xantina oxidasa en la biotransformación de la teofilina en humanos. Los niveles de teofilina deben controlarse en pacientes que inician o aumentan la terapia con Zyloprim.

### **Ampicilina/Amoxicilina**

Se ha informado un aumento en la frecuencia de erupción cutánea entre pacientes que reciben ampicilina o amoxicilina al mismo tiempo que Zyloprim en comparación con pacientes que no reciben ambos medicamentos. No se ha establecido la causa de la asociación descrita. Sin embargo, se recomienda que en los pacientes que reciben Zyloprim se utilice una alternativa a la ampicilina o la amoxicilina cuando esté disponible.

### **Citostáticos: Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se ha notificado un aumento de la supresión de la médula ósea por la ciclofosfamida y otros agentes citotóxicos entre pacientes con enfermedad neoplásica (diferente a la leucemia) en presencia de Zyloprim. Sin embargo, en un estudio controlado de pacientes tratados con ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona y/o mecloroetamina (clorhidrato de mostina), Zyloprim no pareció aumentar la reacción tóxica de estos agentes citotóxicos.

#### **Ciclosporina**

Los informes sugieren que la concentración plasmática de ciclosporina puede aumentar durante el tratamiento concomitante con Zyloprim. Se debe considerar la posibilidad de una mayor toxicidad de la ciclosporina si se administran conjuntamente los fármacos.

#### **Didanosina**

En voluntarios sanos y pacientes con VIH que recibieron didanosina, los valores de Cmax y AUC de didanosina en plasma se duplicaron aproximadamente con el tratamiento concomitante con Zyloprim (300 mg diarios) sin afectar la vida media terminal. Por lo tanto, pueden ser necesarias reducciones de la dosis de didanosina cuando se usa concomitantemente con Zyloprim.

#### **Diuréticos**

Se ha informado interacción entre alopurinol y furosemida que da como resultado un aumento del urato sérico y de las concentraciones plasmáticas de oxipurinol. Se ha notificado un aumento del riesgo de hipersensibilidad cuando se administra Zyloprim con diuréticos, en particular tiazidas, especialmente en caso de insuficiencia renal.

#### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)**

Se ha informado un mayor riesgo de hipersensibilidad cuando se administra Zyloprim con inhibidores de la ECA, especialmente en caso de insuficiencia renal.

#### **Hidróxido de aluminio**

Si se toma hidróxido de aluminio de manera concomitante, alopurinol puede tener un efecto atenuado, por lo que se debe dejar un intervalo de al menos 3 horas entre la toma de ambos medicamentos

#### **Poblaciones Especiales**

##### **Insuficiencia renal**

El aclaramiento de alopurinol y oxipurinol se reduce considerablemente en pacientes con función renal deficiente, lo que resulta en niveles plasmáticos más altos en la terapia crónica. Los pacientes con insuficiencia renal, en los que los valores de aclaramiento de creatinina estaban entre 10 y 20 ml/min, mostraron concentraciones plasmáticas de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/litro tras un tratamiento prolongado con 300 mg de alopurinol al día. Esta es aproximadamente la concentración que se alcanzaría con dosis de 600 mg/día en personas con función renal normal. Por lo tanto, se requiere una reducción de la dosis de alopurinol en pacientes con insuficiencia renal.

##### **Pacientes de edad avanzada**

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es probable que la cinética del fármaco se altere salvo por el deterioro de la función renal.

Vía de administración: oral

### Dosificación y grupo etario

#### General

La dosis debe ajustarse controlando las concentraciones séricas de urato y los niveles urinarios de urato/ácido úrico a intervalos apropiados. Zylorprim se puede tomar por vía oral una vez al día después de una comida. Es bien tolerado, especialmente después de las comidas. Si la dosis diaria excede los 300 mg y se manifiesta intolerancia gastrointestinal, puede ser apropiado un régimen de dosis dividida. Poblaciones

- **Adultos**

Zylorprim debe introducirse en dosis bajas, por ejemplo, 100 mg/día para reducir el riesgo de reacciones adversas y aumentar solo si la respuesta de urato sérico no es satisfactoria. Se debe tener especial precaución si la función renal es mala.

Se sugieren los siguientes esquemas de dosificación:

100 a 200 mg al día en condiciones leves,  
300 a 600 mg diarios en condiciones moderadamente severas,  
700 a 900 mg diarios en condiciones severas.

Si se requiere una dosificación basada en mg/kg de peso corporal, se deben usar de 2 a 10 mg/kg de peso corporal/día.

- **Población pediátrica (menores de 15 años)**

10 a 20 mg/kg de peso corporal/día hasta un máximo de 400 mg diarios. El uso en niños rara vez está indicado, excepto en condiciones malignas (especialmente leucemia) y ciertos trastornos enzimáticos como el síndrome de Lesch-Nyhan.

- **Pacientes de edad avanzada**

En ausencia de datos específicos, se debe usar la dosis más baja que produzca una reducción satisfactoria de urato. Se debe prestar especial atención a los consejos de la sección "Insuficiencia renal" y la sección "Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo".

- **Insuficiencia renal**

Dado que el alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, la alteración de la función renal puede provocar la retención del fármaco y/o sus metabolitos con la consiguiente prolongación de la semivida plasmática.

En caso de insuficiencia renal grave, puede ser recomendable utilizar menos de 100 mg al día o utilizar dosis únicas de 100 mg a intervalos superiores a un día.

Si se dispone de instalaciones para controlar las concentraciones de oxipurinol en plasma, la dosis debe ajustarse para mantener los niveles de oxipurinol en plasma por debajo de 100 micromol/litro (15,2 mg/litro).

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El alopurinol y sus metabolitos se eliminan mediante diálisis renal. Si se requiere diálisis dos o tres veces por semana, se debe considerar un programa de dosificación alternativo de 300 a 400 mg de alopurinol inmediatamente después de cada sesión de diálisis sin que se administre ningún tratamiento en los días en los que no se aplique la diálisis renal.

- **Insuficiencia hepática**

Se deben utilizar dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomiendan pruebas periódicas de la función hepática durante las primeras etapas de la terapia.

- **Tratamiento de condiciones de alto recambio de urato, por ejemplo, Neoplasia o Síndrome de Lesch-Nyhan**

Es recomendable corregir la hiperuricemia y/o hiperuricosuria existente con Zyloprim antes de iniciar la terapia citotóxica. Es importante una hidratación adecuada para mantener una diuresis óptima y se recomienda la alcalinización de la orina para aumentar la solubilidad del urato/ácido úrico en la orina. La dosis de Zyloprim debe estar en el extremo inferior del programa de dosificación recomendado.

Si la nefropatía por uratos u otra patología ha comprometido la función renal, se deben seguir los consejos dados en la sección de "Insuficiencia renal". Estos pasos pueden reducir el riesgo de que el depósito de xantina y/u oxipurinol complique la situación clínica.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**La Sala recomienda incluir en la Norma farmacológica:** 2.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 18CCDS08Jun2016 y la información para prescribir Versión 18CCDS08Jun2016 allegados mediante radicado 20221280816.

**La Sala recomienda incluir en la Norma Farmacológica:** 8.1.11.0.N10

| ATC     | PRINCIPIO ACTIVO | FORMA FARMACEUTICA | CONCENTRACION |
|---------|------------------|--------------------|---------------|
| M04AA01 | ALOPURINOL       | TABLETA            | 200 mg        |

Siendo las 16:00 del día 29 de septiembre de 2023, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2023 SEM  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

---

**JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ**  
Miembro SEM  
Sesión Virtual

---

**LUIS GUILLERMO RESTREPO VELEZ**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEM  
Sesión Virtual

---

**HUGO ARMANDO BADILLO**  
**ARGUELLES**  
Secretario Sala Especializada de  
Medicamentos  
Sesión Virtual

Acta No. 15 de 2023 SEM  
*EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA*  
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16