



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 21 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 11, 12, 13 DE OCTUBRE DE 2021
SESIÓN DEL 13, 14 Y 15 DE SEPTIEMBRE DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 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
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 20 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1 MAVIRET

Expediente : 20205469
Radicado : 20211126988
Fecha : 30/06/2021
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene glecaprevir 100mg + pibrentasvir 40mg.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

MAVIRET está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Contraindicaciones:

MAVIRET está contraindicado:

- En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
- Con atazanavir y rifampicina (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Precauciones y Advertencias

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales resultaron en insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV/HCV. La

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento en el nivel sérico de DNA del HBV. En pacientes con infección resuelta por HBV (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir la reaparición de HBsAg. La reactivación del HBV suele ir seguida de pruebas de función hepática anormales, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y/o bilirrubina.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar exámenes de detección del HBV en todos los pacientes. Los pacientes coinfectados con HBV/HCV, incluidos aquellos con infección previa por HBV, tienen riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Efectos potenciales de eliminación del HCV mediante antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase)

Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del HCV, lo que resulta en una mejoría del metabolismo de la glucosa por parte del hígado. En pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han informado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de los DAA del HCV. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

La evaluación de seguridad para MAVIRET en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se derivó de estudios de fase 2 y 3 de registro que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos adultos infectados con el HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

La proporción general de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 0.1% para sujetos que recibieron MAVIRET.

En los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como posiblemente relacionados por el médico del estudio) más frecuentes (que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos) fueron dolor de cabeza y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron dolor de cabeza (13.2%), fatiga (11.4%) y náuseas (7.6%). En los sujetos que recibieron MAVIRET, que experimentaron reacciones adversas, el 80% tuvo una reacción adversa de gravedad leve (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con placebo en comparación con sujetos tratados con MAVIRET. En el estudio controlado con activo, las reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir en comparación con sujetos tratados con MAVIRET.

No hubo diferencias en la seguridad general para los sujetos que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal grave, incluidos sujetos en diálisis

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o etapa 5, incluidos los sujetos en diálisis) e infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17.3%), fatiga (11.5%), náuseas (8.7%), astenia (6.7%) y dolor de cabeza (5.8%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 55% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa seria. La proporción de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1.9%.

Reacciones adversas en sujetos adultos coinfectados con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad general en sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos monoinfectados con HCV.

Reacciones adversas en sujetos adultos con trasplante de hígado o riñón

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad general en los receptores de trasplante fue comparable al observado en sujetos en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron MAVIRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 81% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El dos por ciento de los sujetos experimentaron una reacción adversa seria y ningún sujeto suspendió permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en personas que se inyectan drogas (PWID por sus siglas en inglés) y aquellas que reciben tratamiento asistido por medicamentos (MAT por sus siglas en inglés) para el trastorno por consumo de opioides

La seguridad de MAVIRET en PWID y aquellos en MAT con infección por VHC GT 1-6 se basa en datos de ensayos de Fase 2 y 3 en los que 62 sujetos identificados como actuales / recientes PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables en los últimos 12 meses antes de comenzar con MAVIRET), 959 sujetos identificados como ex PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables más de 12 meses antes de

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



comenzar TRADENAME) y 3282 sujetos informaron que no usaron drogas inyectables (no PWID); 225 sujetos informaron el uso concomitante de MAT para el trastorno por consumo de opioides, y 4098 sujetos informaron que no usaban MAT.

La seguridad general de MAVIRET fue similar entre los sujetos que se autoidentificaron como actuales / recientes PWID, los que fueron PWID y los que no informaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad de MAVIRET también fue similar entre los sujetos que informaron MAT concomitante para el trastorno por uso de opioides y los que no informaron el uso de MAT.

Reacciones adversas en sujetos adolescentes

La seguridad de MAVIRET en adolescentes infectados con HCV GT1-6 se basa en los datos de un estudio de etiqueta abierta de fase 2/3 en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años tratados con MAVIRET durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en estudios clínicos de MAVIRET en adultos.

Elevaciones de bilirrubina en suero

Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior normal (ULN) en el 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Las elevaciones de bilirrubina fueron asintomáticas, transitorias y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Las elevaciones de bilirrubina fueron predominantemente indirectas y no se asociaron con elevaciones de ALT.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunitario: angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

Interacciones

Potencial de que MAVIRET afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2 y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. No se esperan interacciones significativas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cuando se coadministra MAVIRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Si MAVIRET se coadministra con un antagonista de la vitamina K, se recomienda una estrecha vigilancia de la INR. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con MAVIRET.

Potencial para que otros medicamentos afecten MAVIRET.

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inhiben la P-gp hepática, BCRP u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras posibles.

La Tabla 3 proporciona el efecto de la coadministración de MAVIRET en las concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto de los medicamentos concomitantes en glecaprevir y pibrentasvir (ver CONTRAINDICACIONES para medicamentos que están contraindicados con MAVIRET). Todos los estudios de interacciones medicamentosas fueron realizados en adultos.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en estudios de interacción medicamentosa que pueden requerir alteración de la dosis

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre concentración	Observaciones clínicas
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	La dosis de digoxina debe reducirse en un 50% cuando se coadministre con MAVIRET.
Anticoagulantes:		
Etexilato de dabigatrán	↑ dabigatrán	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Productos que contienen etinil estradiol:		
Medicamentos que contienen etinil estradiol, como anticonceptivos orales combinados	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	La coadministración de MAVIRET con productos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Agentes antivirales del HIV:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Pravastatina Rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina debe reducirse en un 50% y la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg diarios cuando se coadministre con MAVIRET
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere tratamientos alternativos, como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina > 100 mg por día.
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin efecto. Ver también PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Tablas 6 y 7.		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con MAVIRET.

No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra MAVIRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos solo para progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, tolbutamida y valsartán.

Poblaciones Especiales

Raza/etnicidad

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función de la raza o el origen étnico.

Sexo/peso

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función del sexo o el peso corporal.

Pacientes pediátricos

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes de 12 años y mayores. Las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las observadas en adultos en los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.

Insuficiencia renal

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El AUC de glecaprevir y pibrentasvir aumentó $\leq 56\%$ en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en etapa terminal que no estaban en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis ($\leq 18\%$ de diferencia) en sujetos no infectados con HCV dependientes de diálisis. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observó un AUC 86% mayor de glecaprevir y un 54% mayor de pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

En general, los cambios en las exposiciones de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática.

A la dosis clínica, en comparación con sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el AUC de glecaprevir fue 33% mayor en los sujetos con Child-Pugh A, 100% mayor en los sujetos con Child- Pugh B y aumentó a 11 veces en los sujetos con Child- Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en sujetos con Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos con Child- Pugh B y 114% más alta en sujetos con Child-Pugh C.

El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición de glecaprevir fue aproximadamente el doble y la exposición a pibrentasvir fue similar a los sujetos infectados con HCV no cirróticos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más.

Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET en función de la población de pacientes en pacientes mono infectados con HCV y coinfectados con HCV/HIV-1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin insuficiencia renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo.

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con experiencia en tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin Cirrosis	Cirrosis
Inhibidor de NS5A- Sin tratamiento previo* GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	12 semanas
Inhibidor de NS5A- Con experiencia en tratamiento GT 1, 2, 4, 5, 6	16 semanas	16 semanas
GT 3 (cualquier experiencia)		
* experiencia con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		
SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir		

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más que pesen al menos 45kg. Las tabletas de MAVIRET son una combinación de dosis fijas de glecaprevir 100mg y pibrentasvir 40mg.

La dosis oral recomendada de MAVIRET es de 300 mg/120 mg (tres tabletas de glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg) una vez al día consumidas al mismo tiempo con los alimentos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Dosis omitida

Si se olvida una dosis y es:

- Menos de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Más de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Administración en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver CONTRAINDICACIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso los pacientes en diálisis (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Uso pediátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes mayores de 12 años (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

La seguridad y la efectividad de MAVIRET en pacientes menores de 12 años de edad no se han establecido.

Uso geriátrico

No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. En estudios clínicos de MAVIRET, 328 sujetos tenían 65 años o más y 47 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos geriátricos y más jóvenes.

Pacientes trasplantados de hígado o riñón

MAVIRET puede usarse durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes trasplantados para los que actualmente está indicada una duración de tratamiento más larga que para pacientes no trasplantados (ver Tabla 2 en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

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
- Inserto Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado 20211126988
- Información para Prescribir Versión CCDS05151020 allegado mediante radicado 20211126988
- Plan de Gestión de Riesgo.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta 04 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2. con respecto a la evaluación farmacológica e inclusión en norma farmacológica.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado que detalle y sustente las modificaciones solicitadas en la actualidad con respecto a la aprobación en el Acta 04 de 2017 SEMNNIMB numeral 3.1.1.2., en particular las relacionadas con grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, posología e interacciones.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1. MATERNA® DHA.

Expediente : 20165614
Radicado : 20191122936 / 20201084032 / 20211026929
Fecha : 17/02/2021
Interesado : Nestlé de Colombia S.A

Composición:

Cada cápsula de gelatina blanda contiene: Aceite de pescado 437,5 mg (equivalente a 200 mg de DHA) + Vitamina C 110 mg + Bisglicinato ferroso quelatado (71,25 mg) + Glicinato de Zinc quelatado (25 mg) + Nicotinamida (Vit PP 20%) (18,18 mg) + Vitamina E (α-Tocoferil acetato 30%) (9,68 mg) + Ácido Pantoténico (D-pPantotenato de Calcio 35%) (9 mg) + Vitamina B12 (Cianocobalamina 0,1%) (4,6 mg) + Vitamina B6 (20%) (2,77mg) + Vitamina B2 (20%) (2,28 mg) + Vitamina B1 (Tiamina Clorhidrato 20%) (1,927 mg) + Vitamina A [(Palmitato de retinol 99% DL-alfa tocoferol 1%) 20%] (0,71 mg) + Vitamina D (Colecalciferol 2,5%) (0,48 mg) + Triglicéridos 20% (0,48 mg) + Ácido Fólico 15% (0,46 mg) + Ioduro de Potasio (0,20 mg) + Vitamina H (Biotina 20%)(0,074 mg).

Forma farmacéutica:

Cápsulas de gelatina blandas con cubierta gastroresistente

Indicaciones:

MATERNA® DHA, es un multivitamínico especialmente diseñado para satisfacer las necesidades nutricionales específicas de la madre y del bebé desde la concepción, el embarazo y durante la lactancia.

MATERNA® DHA proporciona los micronutrientes esenciales para la madre y desde la madre para el feto en desarrollo, el recién nacido y el lactante, a fin de prevenir deficiencias y apoyar crecimiento y desarrollo saludables durante la etapa fetal y la del lactante. Además, apoya el desarrollo visual y cognitivo del feto y del lactante.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y advertencias: Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de producto marinos. Contiene derivados de pescado
No exceder la dosis diaria recomendada

Reacciones adversas:

Siguiendo la recomendación de dosificación ninguna conocida

Interacciones: Ninguna

Vía de administración: Oral Dosificación y Grupo etario:

1 cápsula al día suministrada con agua después de una comida principal Grupo etario: mujeres embarazadas y lactantes

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020036335 de 26 de Octubre de 2020 en el sentido de:

- Revocar la Resolución No. 2020036335 de 26 de octubre de 2020, y en su lugar conceder la Evaluación Farmacológica para el producto MATERNA® DHA, pues se aportó información suficiente sobre la seguridad y eficacia del producto para las mujeres en estado de embarazo que lo consuman regularmente.

CONCEPTO: En respuesta a la solicitud del interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora informa que los documentos aportados en los radicados radicados 20191122936 del 28 de junio de 2019 Y 20201084032 del 8 de mayo DE 2020 sí fueron evaluados en su totalidad sin encontrar sustento científico de la utilidad del producto de la referencia en la indicación solicitada.

Adicionalmente, la Sala encuentra que el requerimiento fue claro en solicitar el envío de información que sustentara la indicación, documentos que no fueron suficiente para controvertir el concepto del acta 24 de 2019.

Finalmente, la Sala no encuentra en el recurso de reposición argumentos que controviertan el concepto emitido en el Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.4.2, por tanto, recomienda negar la solicitud y ratifica los conceptos emitidos en las Actas 17 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.4.1.4 y 3.7.1 para este tipo de productos.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 VENCEDOL ® CAF

Expediente : 20205695
Radicado : 20211129778
Fecha : 02/07/2021
Interesado : BIONUTREC S.A.S.

Composición:

Cada Cápsula dura con contenido líquido contiene Acetaminofén 325 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones

Analgésico y Antipirético: Alivio sintomático del dolor ocasional leve a moderado

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, cafeína o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada.
- Insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.

Menores de 18 años

Precauciones y Advertencias

Para Acetaminofén: al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados o dosis mayores a las recomendadas. El acetaminofén deberá darse con precaución a pacientes con deterioro de la función renal o hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos). Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Deberá administrarse con precaución a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o deshidratación. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos,

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



especialmente cuando se administra en dosis altas. Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el Síndrome de Stevens- Johnson (SSI) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSI y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico. Acetaminofén se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares. En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica. Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén. Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente. El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas de acetaminofén. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Para Cafeína: se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos. En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que haya transcurrido varias semanas posteriores al evento. La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos. Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina, entre otros) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento. Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis. En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución. Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

Para el Acetaminofén:

Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Órgano/ Sistema	Reacción adversa
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Trastornos vasculares:	Hipotensión
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Trastornos hepatobiliares:	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
		Trombocitopenia.
Muy ($< 1/10.000$) raras	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglicemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Para la cafeína:

Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las que afectan al Sistema Nervioso Central y con una frecuencia menor son las que afectan a nivel gastrointestinal. Trastornos del sistema nervioso: insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado, dolor de cabeza. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis altas de cafeína puede producir efectos cardíacos como palpitaciones, arritmias, taquicardias e hipertensión y rubor.

Interacciones

Para el acetaminofén:

El Acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede presentar interacciones con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente importantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del Acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofén.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del Acetaminofén, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos de asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el Acetaminofén puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Isoniazida: disminución del aclaramiento de Acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Metoclopramida y domperidona: aumentan la absorción del Acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico

Probenecid: incrementa la semivida plasmática del Acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del Acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

Para la cafeína:

Barbitúricos: El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.



Broncodilatadores: El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.

Citocromo P450 1A2 (CYP1A2): La cafeína puede desencadenar interacciones con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.

Disulfiram: Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína. **Hierro:** la cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.

Mexiletina: El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína, por acumulación de la misma.

Productos con cafeína: La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

Simpaticomiméticos y Tiroxina: La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de estos medicamentos.

Tabaco: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

Anticonceptivos orales: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.

Antibióticos de tipo quinolonas: El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.

Antihistamínicos: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos. **Cimetidina:** la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.

Eritromicina: puede inhibir el metabolismo de la cafeína.

Fenitoína: el tratamiento concomitante de cafeína con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.

Litio: el uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.

Teofilina: La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiacepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.

Poblaciones Especiales

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pediatría: No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de esta combinación en la población pediátrica. Su uso está contraindicado en menores de 18 años.

Embarazo y Lactancia: No existe información acerca de si este producto se elimina por la leche. Su uso está contraindicado durante la lactancia y el embarazo.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Grupo Etario:

Adultos mayores de 18 años.

Dosificación:

· Tomar 1 cápsula 3 a 4 veces al día (cada 6 a 8 horas) según la severidad del dolor. En caso de ser necesario pueden administrarse 2 cápsulas por toma inicialmente y luego disminuir a 1 cápsula por toma.

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 nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora acepta la nueva forma farmacéutica en la concentración propuesta para el producto de la referencia así.

Composición:

Cada Cápsula dura con contenido líquido contiene Acetaminofén 325 mg + Cafeína 65 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura con contenido líquido

Indicaciones

Analgésico y Antipirético: Alivio sintomático del dolor ocasional leve a moderado

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad conocida al acetaminofén, cafeína o a cualquiera de los excipientes de la formulación.**
- **Alteraciones cardiovasculares graves.**
- **Hipertensión grave no controlada.**
- **Insuficiencia hepática severa o enfermedad hepática activa severa.**

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Menores de 18 años

Precauciones y Advertencias

Para Acetaminofén: al igual que con todos los analgésicos deben evitarse tratamientos muy prolongados o dosis mayores a las recomendadas. El acetaminofén deberá darse con precaución a pacientes con deterioro de la función renal o hepática (en este último caso, el uso ocasional es aceptable, pero la administración prolongada de dosis elevadas puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos). Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Deberá administrarse con precaución a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o deshidratación. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito reacciones broncoespásticas con acetaminofén (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque sólo se han manifestado en una minoría de dichos pacientes, puede provocar reacciones graves en algunos casos, especialmente cuando se administra en dosis altas. Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSI) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSI y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico. Acetaminofén se debe administrar con precaución, evitando tratamientos prolongados en pacientes con anemia, afecciones cardíacas o pulmonares. En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica. Se debe limitar la automedicación con acetaminofén cuando se está en tratamiento con anticonvulsivantes debido a que con el uso concomitante de ambos se potencia la hepatotoxicidad y se disminuye la biodisponibilidad del acetaminofén, especialmente en tratamientos con dosis altas de acetaminofén. Debe advertirse al paciente que evite el uso simultáneo de este medicamento con otros que contengan acetaminofén, como por ejemplo medicamentos antigripales. En caso de administrarse otro medicamento que contenga acetaminofén no se deberá exceder la dosis máxima de acetaminofén de 3g al día teniendo en cuenta el contenido del mismo de todos los medicamentos que utiliza el paciente. El uso simultáneo de más de un medicamento que contenga acetaminofén, puede dar lugar a cuadros de intoxicación. Los cuadros tóxicos asociados a acetaminofén se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de acetaminofén. Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

Para Cafeína: se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos. En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que haya transcurrido varias semanas posteriores al evento. La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos. Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina, entre otros) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento. Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis. En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución. Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Reacciones adversas

Para el Acetaminofén:

Las reacciones adversas que más se han notificado durante el periodo de utilización de paracetamol son: hepatotoxicidad, toxicidad renal, alteraciones en la fórmula sanguínea, hipoglucemia y dermatitis alérgica.

Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia	Órgano/ Sistema	Reacción adversa
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Trastornos vasculares:	Hipotensión
Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Trastornos hepatobiliares:	Niveles aumentados de transaminasas hepáticas
		Trombocitopenia.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy ($<1/10.000$) raras	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.
	Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglicemia
	Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad (ictericia)
	Trastornos renales y urinarios	Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Se han notificado reacciones cutáneas graves.

Para la cafeína:

Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las que afectan al Sistema Nervioso Central y con una frecuencia menor son las que afectan a nivel gastrointestinal.

Trastornos del sistema nervioso: insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado, dolor de cabeza. Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Dosis altas de cafeína puede producir efectos cardíacos como palpitaciones, arritmias, taquicardias e hipertensión y rubor.

Interacciones

Para el acetaminofén:

El Acetaminofén se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede presentar interacciones con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (rifampicina, determinados anticonvulsivantes, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofén.

Entre las interacciones potencialmente importantes pueden citarse las siguientes:

Alcohol etílico: potenciación de la toxicidad del Acetaminofén, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofén.

Anticoagulantes orales (acenocumarol, warfarina): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. No obstante, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

Anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona): disminución de la biodisponibilidad del Acetaminofén, así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Diuréticos de asa: Los efectos de los diuréticos pueden verse reducidos, ya que el Acetaminofén puede disminuir la excreción renal de prostaglandinas y la actividad de la renina plasmática.

Isoniazida: disminución del aclaramiento de Acetaminofén, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.

Lamotrigina: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.

Metoclopramida y domperidona: aumentan la absorción del Acetaminofén en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico

Probenecid: incrementa la semivida plasmática del Acetaminofén, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.

Propranolol: aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofén, por posible inhibición de su metabolismo hepático.

Resinas de intercambio iónico (colestiramina): disminución en la absorción del Acetaminofén, con posible inhibición de su efecto, por fijación del paracetamol en intestino.

Para la cafeína:

Barbitúricos: El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.

Broncodilatadores: El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.

Citocromo P450 1A2 (CYP1A2): La cafeína puede desencadenar interacciones con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Disulfiram: Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína. **Hierro:** la cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.

Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.

Mexiletina: El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína, por acumulación de la misma.

Productos con cafeína: La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.

Simpaticomiméticos y Tiroxina: La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de estos medicamentos.

Tabaco: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

Anticonceptivos orales: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.

Antiinfecciosos de tipo quinolonas: El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.

Antihistamínicos: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos. **Cimetidina:** la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.

Eritromicina: puede inhibir el metabolismo de la cafeína.

Fenitoína: el tratamiento concomitante de cafeína con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.

Litio: el uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.

Teofilina: La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiacepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.

Poblaciones Especiales

Pediatría: No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de esta combinación en la población pediátrica. Su uso está contraindicado en menores de 18 años.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Embarazo y Lactancia: No existe información acerca de si este producto se elimina por la leche Su uso está contraindicado durante la lactancia y el embarazo

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario

Grupo Etario:

Adultos mayores de 18 años.

Dosificación:

· Tomar 1 cápsula 3 a 4 veces al día (cada 6 a 8 horas) según la severidad del dolor.

Condición de venta

Venta Libre

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que debe retirar en el ítem de posología lo relacionado con “...*En caso de ser necesario pueden administrarse 2 cápsulas por toma inicialmente...*”, por cuanto no se ajusta a lo conceptuado reiteradamente por la Sala con respecto a la posología del Acetaminofen en diversas actas, tales como Acta No. 03 de 2014 numeral 3.6.1 SEMPB; Acta No.06 de 2018 numeral 3.3.2 y 3.3.3 SEMNNIMB; Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.9.10 SEM.

NORMA FARMACOLOGICA: 19.4.0.0.N40

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RINVOQ 30 MG

Expediente : 20189553

Radicado : 20201178194 / 20201191025 / 20201191091 / 20211115396

Fecha : 15/06/2021

Interesado : ABBVIE S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 30 mg de Upadacitinib

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones

Rinvoq 15 mg

Artritis reumatoide

RINVOQ está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta insuficiente o intolerancia a uno o más fármacos

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES). RINVOQ se puede utilizar en monoterapia o en combinación con metotrexato.

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes de 12 años o mayores, con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica.

Rinvoq 30 mg

Dermatitis atópica

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 15.2 Lista de excipientes
- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

Precauciones y Advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis (véase REACCIONES ADVERSAS). Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

Reactivación viral

Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase REACCIONES ADVERSAS). Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ. Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

Toxicidad embrionaria y fetal

Con base en los estudios en animales RINVOQ puede causar daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo del riesgo potencial para el feto y que utilicen métodos anticonceptivos efectivos

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) (véase REACCIONES ADVERSAS). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo. Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMES biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Reacciones adversas

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años- paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



serías reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

Tuberculosis

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 1.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfoquinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK > 5 veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones > 5 veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

Anemia

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

Dermatitis atópica

Resumen tabulado de reacciones adversas

Un total de 2893 pacientes con dermatitis atópica fueron tratados con RINVOQ en estudios clínicos, lo que representa aproximadamente 2096 años-paciente de exposición, de los cuales 614 estuvieron expuestos por al menos un año. En los tres estudios globales de fase 3, 1238 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 246 estuvieron expuestos por al menos un año y 1242 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 30 mg, de los cuales 263 estuvieron expuestos por al menos un año.

Se integraron cuatro estudios globales controlados con placebo (un estudio de fase 2 y tres estudios de fase 3) (899 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día, 906 pacientes con

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



RINVOQ 30 mg una vez al día y 920 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con placebo hasta por 16 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas que se indica a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI) ^a	Herpes simple ^b Herpes zóster Foliculitis Influenza	Neumonía Candidiasis oral
Trastornos de la sangre y el sistema linfático		Neutropenia Anemia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hipercolesterolemia Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas Dolor abdominal ^c	
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		Fiebre Fatiga	
Investigaciones		Aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre Aumento de peso	Aumento de ALT Aumento de AST
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné	Urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	

^a Incluye laringitis, laringitis viral, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, absceso faríngeo, faringitis, faringitis estreptocócica, faringoamigdalitis, infección de las vías respiratorias, infección viral de las vías respiratorias, rinitis, rinolaringitis, sinusitis, amigdalitis, amigdalitis bacteriana, infección de las vías respiratorias superiores, faringitis viral, infección viral de las vías respiratorias superiores

^b Incluye herpes genital, herpes simple genital, dermatitis por herpes, herpes oftálmico, herpes simple, herpes nasal, herpes simple oftálmico, infección por el virus del herpes, herpes oral

^c Incluye dolor abdominal y dolor en región superior abdominal

El perfil de seguridad de RINVOQ con tratamiento a largo plazo fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Específicas

Infecciones

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 39 % y del 43 %, respectivamente, en comparación con el 30 % del grupo placebo. La tasa a largo plazo de infecciones para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 123.7 y 139.1 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de infección seria durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.8 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0.6 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de infecciones serias de los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.4 y 3.4 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente. La infección seria informada con mayor frecuencia fue neumonía.

Tuberculosis

En estudios clínicos controlados con placebo durante 16 semanas, no se notificaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. La tasa general a largo plazo de tuberculosis para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

Infecciones Oportunistas (excluyendo tuberculosis)

Todas las infecciones oportunistas (excluyendo TB y herpes zóster) notificadas en los estudios globales de AD fue eccema herpético. En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de eczema herpético durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0.7 % y del 0.8 %, respectivamente, en comparación con el 0.4 % en el grupo de placebo. La tasa a largo plazo de eczema herpético para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 2.1 y 2.2 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

La tasa a largo plazo de herpes zóster para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 3.8 y 5.3 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo, la frecuencia de malignidades, excluyendo NMSC, durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue del 0 % y del 0.4 %, respectivamente, en comparación con el 0 % en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de malignidades, excluyendo NMSC, para los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg fue 0 y 0.7 eventos por cada 100 años-paciente, respectivamente.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Perforaciones gastrointestinales

No se notificaron casos de perforaciones intestinales en ninguno de los grupos de tratamiento.

Trombosis

En los estudios controlados con placebo durante 16 semanas, no se presentaron eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg en comparación con 1 evento (0.1 %) en el grupo de placebo. La tasa de incidencia a largo plazo de trombosis venosa para el tratamiento de RINVOQ en todos los estudios clínicos de AD fue <0.1 por cada 100 años-paciente.

Niveles elevados de las transaminasas hepáticas

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, la alanina transaminasa (ALT) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición, se observó en el 0.7 %, el 1.4 % y el 1.1 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En estos ensayos, los niveles elevados de aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 x el límite superior de normalidad (ULN) en al menos una medición se observaron en el 1.2 %, 1.1 % y el 0.9 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos de niveles elevados de transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia del aumento de ALT/AST permaneció estable en el tiempo, incluyendo los estudios de extensión a largo plazo.

Niveles elevados de lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció con aumentos relacionados con la dosis en los parámetros lipídicos, incluyendo colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. En estudios controlados de hasta 16 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros lipídicos se resumen a continuación:

- La media del colesterol LDL aumentó en 0.21 mmol/L y 0.34 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente
- La media del colesterol HDL aumentó en 0.19 mmol/L y 0.24 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.
- La media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- La media de los triglicéridos aumentó en 0.09 mmol/L y 0.09 mmol/L en los grupos de RINVOQ 15 mg y 30 mg, respectivamente.

Después de la semana 16 se observaron pequeños incrementos en el colesterol LDL.

Niveles elevados de creatinina fosfocinasa

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, se observaron incrementos relacionados con la dosis en los valores de creatinina fosfocinasa (CPK). Los niveles elevados de CPK $>5 \times$ (ULN) se notificaron en el 3.3 %, 4.4 % y el 1.7 % de los pacientes durante 16 semanas en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los aumentos $>5 \times$ ULN fueron transitorios y no requirieron discontinuación del tratamiento.

Neutropenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones relacionadas con la dosis en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.4 %, 1.3 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente. En los estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a ANC <1000 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permaneció estable a un valor menor que el valor basal en el tiempo, incluso con la terapia extendida.

Linfopenia

En los estudios controlados con placebo, de hasta 16 semanas, las disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición, se presentaron en el 0.1 %, 0.3 % y 0.1 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En los estudios controlados con placebo, las disminuciones de hemoglobina por debajo de 8 g/dL en al menos una medición se presentaron en el 0 %, 0.1 % y 0 % de los pacientes en los grupos de RINVOQ 15 mg, 30 mg y placebo, respectivamente.

Población pediátrica

Un total de 343 adolescentes entre los 12 y los 17 años de edad, pesando al menos 40 kg y con dermatitis atópica fueron tratados en los estudios de fase 3. El perfil de seguridad para RINVOQ 15 mg fue similar en adolescentes y adultos.

Interacciones

Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol). RINVOQ 15 mg una vez al día debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la



CYP3A4. No se recomienda la dosis de RINVOQ 30 mg una vez al día para pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de CYP3A4.

Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

Poblaciones Especiales

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

Basado en los datos limitados en pacientes de 65 años en adelante, hubo una mayor tasa de eventos adversos generales con la dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con la dosis de 15 mg

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Dosificación recomendada

Rinvoq 15mg

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día. RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

Dermatitis atópica

Adultos Considerar la selección de dosis (15 mg o 30 mg una vez al día) con base en la presentación individual del paciente.

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adultos.

Adolescentes (de 12 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día para adolescentes que pesan al menos 40 kg.

RINVOQ no se ha estudiado en adolescentes que pesan menos de 40 kg.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Rinvoq 30mg

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adultos Considerar la selección de dosis (15 mg o 30 mg una vez al día) con base en la presentación individual del paciente.

La dosis recomendada de RINVOQ es 30 mg una vez al día para adultos.

Para pacientes ≥ 65 años, la dosis recomendada es 15 mg una vez al día.

Terapias tópicas concomitantes

RINVOQ se puede utilizar con o sin corticoesteroides tópicos. Los inhibidores tópicos de calcineurina se pueden usar en áreas sensibles como el rostro, el cuello, y las áreas intertriginosas y genitales.

Administración

Las tabletas de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Las tabletas de RINVOQ deben tragarse enteras. RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

Inicio de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

Interrupción de la dosis

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio



Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm ³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediátrica

Dermatitis atópica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en adolescentes que pesan <40 kg y niños entre los 0 y los 12 años. No hay datos disponibles.

Artritis reumatoide

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

Basado en los datos limitados en pacientes de 65 años en adelante, hubo una mayor tasa de eventos adversos generales con la dosis de RINVOQ 30 mg en comparación con la dosis de 15 mg.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día para pacientes con insuficiencia

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



renal severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib.

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005920 emitido mediante Acta 08 de 2021 SEM numeral 3.1.6.1. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211115396
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211115396

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que la nueva concentración solicitada Rinvoq 30mg se propone para la indicación “...tratamiento de adultos con dermatitis atópica moderada a severa que son candidatos a terapia sistémica”, la Sala de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar la nueva concentración, teniendo en cuenta que la misma ya fue negada en el Acta 15 de 2021 SEMNNIMB numeral 3.1.1.1.

De acuerdo con el concepto anterior, la Sala recomienda negar la aprobación del inserto y la información para prescribir por incluir dicha indicación.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 SITAZIT® 100 mg Tabletas recubiertas SITAZIT® 50 mg Tabletas recubiertas SITAZIT® 25 mg Tabletas recubiertas

Expediente : 20188163 / 20189143 / 20188147
Radicado : 20201160939 / 20201174561 / 20201160683
Fecha : 09/09/2020 // 25/09/2020 // 09/09/2020

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Sitagliptina
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado:

Estudio In-Vivo

1. Allegar el informe de las auditorias y seguimiento.
2. Allegar las gráficas de las curvas de la concentración sanguínea individual vs tiempo trazado en escala lineal/lineal y escala log/lineal, de los voluntarios. Lo anterior según lo indicado en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8.

Estudio In-Vitro

1. Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia para los productos utilizados en los perfiles de disolución. Lo anterior según lo indicado en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.8.
2. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Adicionalmente se evidencia que la sal SITAGLIPTINA CLORHIDRATO no se encuentra incluida en Normas Farmacológicas, por tanto, el interesado debe hacer el trámite correspondiente tal como se conceptúa en el numeral 3.3.10 del presente Acta

3.1.7.2 SITAZIT-M® 50/1000 mg Tabletillas recubiertas
SITAZIT-M® 50/850 mg Tabletillas recubiertas

Expediente : 20188241 / 20189120
Radicado : 20201161877 / 20201174218

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fecha : 10/09/2020 // 25/09/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina y 1000 mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina y 850 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado:

Estudio in-vivo:

1. **Allegar las respectivas curvas de concentración sanguínea versus tiempo y el 20% de los cronogramas de estos resultados. (Numeral 7.8 anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).**
2. **Allegar el informe de la auditoría realizada por el patrocinador al estudio.**

Estudio in-vitro:

1. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
2. **Allegar los perfiles comparativos de disolución del biolote con la concentración de Sitagliptina/Metformina HCL 50mg/850mg a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 y cálculo de f2 con su respectiva validación en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016.**

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

Adicionalmente se evidencia que la sal **SITAGLIPTINA CLORHIDRATO** en combinación con Metformina no se encuentra incluida en Normas Farmacológicas, por tanto, el interesado debe hacer el trámite correspondiente tal como se conceptúa en el numeral 3.3.11 del presente Acta.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.7.3 LINDISC® 50

Expediente : 209175
Radicado : 20211021529 / 20211118480 / 20211131913
Fecha : 07/07/2021
Interesado : Bayer S.A.
Fabricante : 3M Drug Delivery Systems

Composición:

Cada parche transdérmico de 12.5 cm contiene 3,9 mg de Hemihidrato de Estradiol equivalente a 3.8 mg de Estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)

Forma farmacéutica: Transdérmico

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de la aprobación de la renovación de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado para el producto Lindisc 50 (estradiol) parches transdérmicos, la Sala considera satisfactorio el estudio de bioequivalencia por lo que recomienda aprobar y continuar con el trámite de registro sanitario.

3.1.7.4 RIVBAX® 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVBAX® 15 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVBAX® 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS RIVBAX® 2,5 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20197112
Radicado : 20211023247
Fecha : 12/02/2021
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban
Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban
Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Rivaroxaban
Cada tableta recubierta contiene 2,5 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado con fines de obtención de registro sanitario nuevo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado:

Estudio in vivo Rivaroxaban 20 mg:

1. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Estudio in vitro:

Teniendo en cuenta que el principio activo Rivaroxaban pertenece al grupo II del sistema de clasificación biofarmacéutica, el producto no puede optar a bioexención, para las concentraciones de 15 mg ,10 mg y 2,5mg se debe aplicar por proporcionalidad de dosis (si cumplen para ello) y se deben comparar frente al biolote, con su respectiva validación, cumpliendo con el numeral 10.3.2 de la resolución 1124 de 2016.

2. Allegar los perfiles de disolución por proporcionalidad de dosis de las concentraciones 10mg frente al de 20mg y 2,5mg frente al de 20mg evaluado en el estudio in-vivo.

3.1.7.5 SORAFENIB 200MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20196786
Radicado : 20201258771
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.
Fabricante : Remedica Ltd.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 274 mg de Sorafenib Tosilato equivalente a 200 mg de Sorafenib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado con fines de obtención de registro sanitario nuevo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado:

- **Allegar copia del informe de la validación aprobada con Protocolo No. 18-VIN-0340 y desarrollada en el laboratorio bioanalítico de Veeda Clinical Research Pvt Ltd donde se incluyan los resultados y criterios de la determinación de sorafenib en plasma humano mediante la técnica LC-ESI-MS/MS, esto de acuerdo con el requerimiento del numeral 7.5 de la Resolución 1124 de 2016. Allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación en la validación.**
- **A fin de cotejar la información presentada en el estudio, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la evaluación realizada para la determinación de sorafenib en plasma humano en cada uno de los cuatro periodos, incluir tabla de secuencia y evaluación de System Suitability.**
- **Aclarar cuál es el tamaño del lote del medicamento test sorafenib 200mg tabletas lote 79376. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: “un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”**
- **Allegar soporte que demuestre que el centro Veeda Clinical Research Pvt Ltd., donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio No. 18-VIN-0340, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
- **Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio in vivo No. 18-VIN-0340, en el cual se realizó la determinación del analito sorafenib en plasma humano de sujetos en condición de ayuno.**
- **Aclarar cuál fue la composición y contenido calórico de la comida suministrada a los sujetos participantes del estudio No. 18-VIN-0340 desarrollado en el centro Veeda Clinical Research Pvt Ltd.**

3.1.7.6 MICOFLAVIN 250

Expediente : 20033134
Radicado : 20191135657 / 20211010952 / 20211135774
Fecha : 12/07/2021

Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Clausen S.A.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada cápsula dura contiene 250 mg de Micofenolato de Mofetilo

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013920 emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEM numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

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

3.1.7.7. LOXIDICIN 2MG/ML SUSPENSIÓN LIPOSOMADA PEGILADA INYECTABLE

Expediente : 20156933
Radicado : 20181270049 / 20201191596
Fecha : 19/10/2020
Interesado : Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Natco Pharma Ltd, Unit V

Composición:
Cada mL de suspensión contiene 2mg de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009300 emitido mediante Acta 16 de 2019 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia del producto Loxidicin 2mg/mL – Doxorubicina Clorhidrato liposomada pegilada suspensión inyectable, fabricada por Natco Pharma Ltd, Unit V., de Telangana (India), comparado frente al producto de referencia Caelyx® 2mg/mL - Doxorubicina Clorhidrato liposomada pegilada concentrado para solución inyectable, fabricado por Janssen-Cilag International NV de Beerse (Bélgica).

3.1.7.8. PEXIVAN® RIVAROXABAN 20MG TABLETA RECUBIERTA

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20195711
Radicado : 20201256396
Fecha : 30/12/2020
Interesado : LABORATORIOS LEGRAND S.A.
Fabricante : LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20mg de rivaroxaban

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado con fines de obtención de registro sanitario nuevo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora requiere al interesado:

- Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió el estudio aprobado en el protocolo código BQ-2019-67-RVR-E para la determinación de rivaroxaban en plasma de voluntarios sanos realizado en la Unidad Clínica de Bioequivalencia.
- Allegar copia de la referencia bibliográfica del estudio realizado con Ribaroxaban 10mg tabletas (Bayer HealthCare AG, 2014) utilizado como soporte del coeficiente de variación para la selección del tamaño de la muestra, copia de la hoja del cálculo realizado para la selección del tamaño y su justificación.
- Con el fin de cotejar los resultados presentados, allegar copia de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la determinación de rivaroxabán en plasma del voluntario No. 17, tanto para el medicamento test como para el medicamento de referencia (secuencias 1 y 2).

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 SOCIAN 50 MG TABLETAS

Expediente : 228320
Radicado : 20211123684
Fecha : 25/06/2021
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Cada tableta contiene amisulprida base 50mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Antisicótico, tratamiento de la distimia

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula o a alguno de sus análogos químicos. Tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo, prolactinomas de la hipófisis y cáncer de mama. Feocromocitoma, niños impúberes, lactancia. Combinación con los siguientes medicamentos que podrían inducir "torsades de pointes": compuestos arrítmicos de la clase ia, tales como quidina, disopiramida, compuestos antiarrítmicos de la clase iii, tales como amiodarona, sotalol, otros medicamentos, tales como bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, eritromicina iv, vincamina iv, halofantrina, pentamidina, esparfloxacin. Combinación con levodopa. Primer trimestre del embarazo, adminístrese con precaución en ancianos, epilépticos y parkinsonianos, en enfermedad hepática o renal. Hipertensión. Puede producir somnolencia. Durante el tratamiento no deben consumirse bebidas alcohólicas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias:

Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa y elevación de la creatina fosfoquinasa. En caso de hipertermia, en particular con elevadas dosis diarias, deben discontinuarse todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo amisulprida.

Como con otros compuestos antidopaminérgicos, se debe tener cautela cuando se prescribe amisulprida a pacientes con enfermedad de parkinson, puesto que podría causar empeoramiento de la enfermedad. Amisulprida debe usarse sólo si no se puede obviar el tratamiento neuroléptico.

- prolongación del intervalo qt:

Amisulprida induce una prolongación dosis-dependiente del intervalo qt. Este efecto, se sabe que potencializa el riesgo de arritmias ventriculares graves, tales como "torsades de pointes".

Antes de la administración, y en lo posible de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que podrían favorecer la aparición de este trastorno del ritmo:

- bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
- desbalance electrolítico, en particular hipopotasemia,
- prolongación congénita del intervalo qt,

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- tratamiento en curso con algún medicamento que probablemente ocasione bradicardia acentuada (< 55 latidos por minuto), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardiaca o prolongación del intervalo qt.

- evento cerebrovascular:

En estudios clínicos aleatorizados vs. Placebo realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, se observó un aumento de 3 veces más del riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo de ese aumento en el riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo con otros medicamentos antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes no pueden ser descartados. Amisulprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de evento cerebrovascular.

- pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de 17 estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardiaca, muerte súbita) o infeccioso (ej.: neumonía).

Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta qué punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, socian debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo.

O cáncer de mama:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Por tanto debe usarse precaución y los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama se deben monitorizar estrechamente durante la terapia con amisulprida.

O tumor benigno de pituitaria:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Casos de tumores de pituitaria benignos como prolactinoma han sido observados durante la terapia con amisulprida.

En caso de niveles muy altos de prolactina o signos clínicos de tumor de la pituitaria (como defectos en el campo visual y dolor de cabeza), se deben realizar imágenes de la pituitaria. Si el diagnóstico de tumor de pituitaria es confirmado, el tratamiento con amisulprida debe suspenderse.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones:

Se ha reportado hiperglucemia en pacientes tratados con algunos antipsicóticos atípicos, incluyendo amisulprida, por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes que son iniciados en amisulprida, deben tener un adecuado monitoreo glucémico.

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

Amisulprida podría disminuir el umbral convulsivo. Por tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con amisulprida.

Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal severa la dosis debe disminuirse y debe considerarse el tratamiento intermitente.

En pacientes ancianos, amisulprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela a causa de posible riesgo de hipotensión o sedación.

Se han descrito síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de altas dosis terapéuticas de medicamentos antipsicóticos. La aparición de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) han sido reportados con amisulprida. Por lo tanto, se recomienda la suspensión gradual de amisulprida.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con el uso de antipsicóticos que incluyen socian. La presencia de infecciones sin causa aparente o fiebre pueden ser las manifestaciones de una discrasia sanguínea y requiere un estudio hematológico inmediato.

Adminístrese con precaución en enfermedad hepática. Hipertensión.

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

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos respecto a teratogenicidad y embriofetotoxicidad. Los estudios en animales son insuficientes respecto a los trastornos del neurodesarrollo en cachorros.

La amisulprida atraviesa la placenta.

Existe información clínica muy limitada acerca de exposición durante el embarazo.

Por lo tanto, no se ha establecido la seguridad de amisulprida durante el embarazo.

No se recomienda el uso de amisulprida durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos efectivos; a menos que los beneficios justifiquen los riesgos potenciales.

Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluido socian®, durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad y duración luego del nacimiento. Ha habido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia,

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. De manera consecuente, los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Fertilidad:

Se observó una disminución en la fertilidad en los animales tratados, asociada a los efectos farmacológicos de la droga (efecto mediado por prolactina).

Lactancia:

Se ha encontrado amisulprida en la leche materna de mujeres que reciben el tratamiento. La lactancia está contraindicada.

Efecto sobre la habilidad de conducir y el uso de maquinas

Aunque se emplee según lo recomendado, amisulprida puede causar somnolencia y visión borrosa, de tal modo que puede afectarse la capacidad para conducir vehículos u operar maquinarias.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CO_SOCIAN-AMILSULPRIDE_TAB_50MG_PI_L_. Fecha de revisión 18 de junio de 2021

Nueva dosificación

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

SOCIAN®: 50 mg/ día (1 tableta/día), o según criterio médico.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS:

Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa y elevación de la creatina fosfocinasa. En caso de hipertermia, en particular con elevadas dosis diarias, deben discontinuarse todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo amisulprida.

Como con otros compuestos antidopaminérgicos, se debe tener cautela cuando se prescribe amisulprida a pacientes con enfermedad de Parkinson, puesto que podría causar empeoramiento de la enfermedad. Amisulprida debe usarse sólo si no se puede obviar el tratamiento neuroléptico.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Prolongación del intervalo QT:

Amisulprida induce una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT (Ver Reacciones Adversas). Este efecto, se sabe que potencializa el riesgo de arritmias ventriculares graves, tales como “torsades de pointes”.

Antes de la administración, y en lo posible de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que podrían favorecer la aparición de este trastorno del ritmo:

- bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
- desbalance electrolítico, en particular hipopotasemia,
- prolongación congénita del intervalo QT,
- tratamiento en curso con algún medicamento que probablemente ocasione bradicardia acentuada (< 55 latidos por minuto), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardiaca o prolongación del intervalo QT (véase 4.5 “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).
- Evento cerebrovascular:

En estudios clínicos aleatorizados vs. placebo realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, se observó un aumento de 3 veces más del riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo de ese aumento en el riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo con otros medicamentos antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes no pueden ser descartados. Amisulprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de evento cerebrovascular.

- Pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de 17 estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardiaca, muerte súbita) o infeccioso (ej.: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta qué punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- Tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, Socian® debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo (ver 4.8 Reacciones Adversas).

• Cáncer de mama:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Por tanto, debe usarse precaución y los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama se deben monitorizar estrechamente durante la terapia con amisulprida.

• Tumor benigno de pituitaria:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Casos de tumores de pituitaria benignos como prolactinoma han sido observados durante la terapia con amisulprida. Ver 4.8 Reacciones Adversas.

En caso de niveles muy altos de prolactina o signos clínicos de tumor de la pituitaria (como defectos en el campo visual y dolor de cabeza), se deben realizar imágenes de la pituitaria. Si el diagnóstico de tumor de pituitaria es confirmado, el tratamiento con amisulprida debe suspenderse. Ver sección 4.3 Contraindicaciones.

Al usar antipsicóticos atípicos el paciente puede estar expuesto a los siguientes eventos, contactar al médico tratante para evaluación y consejo: riesgo de disfunción urinaria (incontinencia/retención), riesgo de apnea obstructiva del sueño, riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

PRECAUCIONES:

Se ha reportado hiperglucemia en pacientes tratados con algunos antipsicóticos atípicos, incluyendo amisulprida, por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes que son iniciados en amisulprida, deben tener un adecuado monitoreo glucémico.

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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Amisulprida podría disminuir el umbral convulsivo. Por tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con amisulprida.

Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal severa la dosis debe disminuirse y debe considerarse el tratamiento intermitente (véase 4.2 “Posología y modo de administración”).

En pacientes ancianos, amisulprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela a causa de posible riesgo de hipotensión o sedación.

Se han descrito síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de altas dosis terapéuticas de medicamentos antipsicóticos. La aparición de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) han sido reportados con amisulprida. Por lo tanto, se recomienda la suspensión gradual de amisulprida. Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con el uso de antipsicóticos que incluyen SOCIAN®. La presencia de infecciones sin causa aparente o fiebre pueden ser las manifestaciones de una discrasia sanguínea y requiere un estudio hematológico inmediato.

Adminístrese con precaución en enfermedad hepática.

Hipertensión.

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

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

La calificación de frecuencia CIOMS es utilizada cuando aplica:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raro ≥ 0.01 y $<0.1\%$; muy raro $<0.01\%$, desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sangre:

Poco común: Leucopenia, neutropenia Raro: agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune:

Poco común: reacciones alérgicas.

Trastornos endocrinos:

Común: amisulprida ocasiona aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, efecto que es reversible luego de la discontinuación del medicamento. Esto puede causar

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



galactorrea, amenorrea, ginecomastia, mastalgia, disfunción orgásmica y disfunción eréctil.

Raro: tumor benigno de pituitaria como prolactinoma.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco común: hiperglucemia (ver precauciones). Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Raro: hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos:

Común: Insomnio, ansiedad, agitación, disfunción orgásmica.

Poco común: confusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: pueden presentarse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipokinesia, hipersalivación, acatisia, discinesia. Estos síntomas son generalmente leves en dosis óptimas y parcialmente reversibles bajo administración de un compuesto antiparkinsoniano, sin necesidad de discontinuar amisulprida. La incidencia de síntomas extrapiramidales, la cual se relaciona con la dosis, es muy baja en el tratamiento de pacientes con predominio de síntomas negativos y en dosis de 50 a 300 mg/día.

Común: puede aparecer distonía aguda (tortícolis espasmódica, crisis oculógira, trismus). Este efecto es reversible bajo tratamiento con un compuesto antiparkinsoniano, sin necesidad de discontinuar amisulprida. Somnolencia.

Poco común: se ha reportado discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios, principalmente de la lengua y/o de la cara, por lo regular después de la administración a largo plazo. Los medicamentos antiparkinsonianos son ineficaces o pueden inducir agravación de los síntomas.

Crisis convulsivas

Raro: síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal.

Desconocido: síndrome de piernas inquietas con o sin acatisia.

Trastornos Visuales:

Común: Visión borrosa.

Trastornos cardiacos:

Poco común: bradicardia.

Raro: prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares como “torsades de pointes”, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, paro cardíaco, muerte súbita (véase 4.4 Advertencias).



Trastornos vasculares:

Común: hipotensión.

Poco común: incremento de la presión sanguínea.

Raro: tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar, a veces fatal y trombosis venosa profunda. (Véase 4.4 Advertencias).

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales:

Poco común: congestión nasal, neumonía por aspiración (principalmente con asociación de otros antipsicóticos y depresores del SNC).

Trastornos Gastrointestinales:

Común: estreñimiento, náusea, vómito, sequedad bucal.

Trastornos hepatobiliares:

Poco común: lesión hepatocelular.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Raro: angioedema, urticaria.

Desconocido: Reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del Tejido Músculo esquelético y Conectivo:

Poco común: Osteopenia, osteoporosis.

Trastornos Renales y Urinarios:

Poco común: retención urinaria.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:

Frecuencia desconocida: Caída como consecuencia de reacciones adversas que comprometen el equilibrio corporal.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: Frecuencia desconocida: síndrome de abstinencia neonatal. Ver Embarazo y Lactancia.

Investigaciones:

Común: aumento de peso.

Poco común: elevación de las enzimas hepáticas, principalmente de las transaminasas.

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

COMBINACIONES CONTRAINDICADAS

- Medicamentos que podrían inducir “torsades de pointes”:
 - Compuestos antiarrítmicos de la clase Ia, tales

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- como quinidina, disopiramida.
 - Compuestos antiarrítmicos de la clase III, tales como amiodarona, sotalol.
 - Otros medicamentos, tales como bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina.
- Levodopa: antagonismo recíproco de efectos entre levodopa y neurolépticos.

COMBINACIONES NO RECOMENDADAS

- Amisulprida puede reforzar los efectos centrales del alcohol.
- Medicamentos que refuerzan el riesgo de “torsades de pointes” o pueden prolongar el intervalo QT.
- Medicamentos que inducen bradicardia, tales como betabloqueadores, antagonistas del canal de calcio inductores de bradicardia, tales como diltiazem o verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.
- Medicamentos que inducen hipopotasemia: diuréticos que aumentan la excreción de potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosáctidos. La hipopotasemia debe ser corregida.
- Neurolépticos, tales como pimozide, haloperidol; antidepresivos tipo imipramina; litio.

COMBINACIONES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA

- Depresores del SNC, incluyendo narcóticos, analgésicos, antihistamínicos H1 sedativos, barbitúricos, benzodiacepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- Medicamentos antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores.
- Coadministración de amisulpiride y clozapina puede producir un incremento en los niveles plasmáticos de amisulpiride.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado y da por terminado el llamado a revisión de oficio requerido bajo Resolución NO. 2021021373 de 1 de junio de 2021 para el producto de la referencia.

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**
- **Información para prescribir versión CO_SOCIAN-AMILSULPRIDE_TAB_50MG_PI_L_.** Fecha de revisión 18 de junio de 2021

Nueva dosificación

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

SOCIAN®: 50 mg/ día (1 tableta/día), o según criterio médico.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS:

Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad vegetativa y elevación de la creatina fosfocinasa. En caso de hipertermia, en particular con elevadas dosis diarias, deben discontinuarse todos los medicamentos antipsicóticos, incluyendo amisulprida.

Como con otros compuestos antidopaminérgicos, se debe tener cautela cuando se prescribe amisulprida a pacientes con enfermedad de Parkinson, puesto que podría causar empeoramiento de la enfermedad. Amisulprida debe usarse sólo si no se puede obviar el tratamiento neuroléptico.

- Prolongación del intervalo QT:

Amisulprida induce una prolongación dosis-dependiente del intervalo QT (Ver Reacciones Adversas). Este efecto, se sabe que potencializa el riesgo de arritmias ventriculares graves, tales como “torsades de pointes”.

Antes de la administración, y en lo posible de acuerdo con el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que podrían favorecer la aparición de este trastorno del ritmo:

- bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
 - desbalance electrolítico, en particular hipopotasemia,
 - prolongación congénita del intervalo QT,
 - tratamiento en curso con algún medicamento que probablemente ocasione bradicardia acentuada (< 55 latidos por minuto), hipopotasemia, disminución de la conducción intracardiaca o prolongación del intervalo QT (véase 4.5 “Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción”).
- #### - Evento cerebrovascular:

En estudios clínicos aleatorizados vs. placebo realizados en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con algunos medicamentos antipsicóticos atípicos, se observó un aumento de 3 veces más del riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo de ese aumento en el riesgo no se conoce. Un aumento en el riesgo con otros medicamentos antipsicóticos u otras poblaciones de



pacientes no pueden ser descartados. Amisulprida debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de evento cerebrovascular.

- Pacientes ancianos con demencia:

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de 17 estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (ej.: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta qué punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- Tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, Socian® debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo (ver 4.8 Reacciones Adversas).

• Cáncer de mama:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Por tanto, debe usarse precaución y los pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama se deben monitorizar estrechamente durante la terapia con amisulprida.

• Tumor benigno de pituitaria:

Amisulprida puede aumentar los niveles de prolactina. Casos de tumores de pituitaria benignos como prolactinoma han sido observados durante la terapia con amisulprida. Ver 4.8 Reacciones Adversas.

En caso de niveles muy altos de prolactina o signos clínicos de tumor de la pituitaria (como defectos en el campo visual y dolor de cabeza), se deben realizar imágenes de



la pituitaria. Si el diagnóstico de tumor de pituitaria es confirmado, el tratamiento con amisulprida debe suspenderse. Ver sección 4.3 Contraindicaciones.

Al usar antipsicóticos atípicos el paciente puede estar expuesto a los siguientes eventos, contactar al médico tratante para evaluación y consejo: riesgo de disfunción urinaria (incontinencia/retención), riesgo de apnea obstructiva del sueño, riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

PRECAUCIONES:

Se ha reportado hiperglucemia en pacientes tratados con algunos antipsicóticos atípicos, incluyendo amisulprida, por lo tanto, los pacientes con un diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para diabetes que son iniciados en amisulprida, deben tener un adecuado monitoreo glucémico.

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

Amisulprida podría disminuir el umbral convulsivo. Por tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante el tratamiento con amisulprida.

Amisulprida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal severa la dosis debe disminuirse y debe considerarse el tratamiento intermitente (véase 4.2 “Posología y modo de administración”).

En pacientes ancianos, amisulprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela a causa de posible riesgo de hipotensión o sedación.

Se han descrito síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de altas dosis terapéuticas de medicamentos antipsicóticos. La aparición de trastornos de movimientos involuntarios (como acatisia, distonía y discinesia) han sido reportados con amisulprida. Por lo tanto, se recomienda la suspensión gradual de amisulprida. Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con el uso de antipsicóticos que incluyen SOCIAN®. La presencia de infecciones sin causa aparente o fiebre pueden ser las manifestaciones de una discrasia sanguínea y requiere un estudio hematológico inmediato.

Adminístrese con precaución en enfermedad hepática.

Hipertensión.

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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

La calificación de frecuencia CIOMS es utilizada cuando aplica:

Muy común $\geq 10\%$; común ≥ 1 y $<10\%$; poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Raro ≥ 0.01 y $<0.1\%$; muy raro $<0.01\%$, desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema linfático y sangre:

Poco común: Leucopenia, neutropenia Raro: agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmune:

Poco común: reacciones alérgicas.

Trastornos endocrinos:

Común: amisulprida ocasiona aumento de los niveles plasmáticos de prolactina, efecto que es reversible luego de la discontinuación del medicamento. Esto puede causar galactorrea, amenorrea, ginecomastia, mastalgia, disfunción orgásmica y disfunción eréctil.

Raro: tumor benigno de pituitaria como prolactinoma.

Trastornos del metabolismo y nutrición:

Poco común: hiperglucemia (ver precauciones). Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.

Raro: hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos psiquiátricos:

Común: Insomnio, ansiedad, agitación, disfunción orgásmica.

Poco común: confusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy común: pueden presentarse síntomas extrapiramidales: temblor, rigidez, hipokinesia, hipersalivación, acatisia, discinesia. Estos síntomas son generalmente leves en dosis óptimas y parcialmente reversibles bajo administración de un compuesto antiparkinsoniano, sin necesidad de discontinuar amisulprida. La incidencia de síntomas extrapiramidales, la cual se relaciona con la dosis, es muy baja en el tratamiento de pacientes con predominio de síntomas negativos y en dosis de 50 a 300 mg/día.

Común: puede aparecer distonía aguda (tortícolis espasmódica, crisis oculógira, trismus). Este efecto es reversible bajo tratamiento con un compuesto antiparkinsoniano, sin necesidad de discontinuar amisulprida. Somnolencia.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco común: se ha reportado discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios, principalmente de la lengua y/o de la cara, por lo regular después de la administración a largo plazo. Los medicamentos antiparkinsonianos son ineficaces o pueden inducir agravación de los síntomas.

Crisis convulsivas

Raro: síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal.

Desconocido: síndrome de piernas inquietas con o sin acatisia.

Trastornos Visuales:

Común: Visión borrosa.

Trastornos cardíacos:

Poco común: bradicardia.

Raro: prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares como “torsades de pointes”, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, paro cardíaco, muerte súbita (véase 4.4 Advertencias).

Trastornos vasculares:

Común: hipotensión.

Poco común: incremento de la presión sanguínea.

Raro: tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar, a veces fatal y trombosis venosa profunda. (Véase 4.4 Advertencias).

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales:

Poco común: congestión nasal, neumonía por aspiración (principalmente con asociación de otros antipsicóticos y depresores del SNC).

Trastornos Gastrointestinales:

Común: estreñimiento, náusea, vómito, sequedad bucal.

Trastornos hepato biliarios:

Poco común: lesión hepatocelular.

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos

Raro: angioedema, urticaria.

Desconocido: Reacción de fotosensibilidad.

Trastornos del Tejido Músculo esquelético y Conectivo:

Poco común: Osteopenia, osteoporosis.

Trastornos Renales y Urinarios:

Poco común: retención urinaria.



Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos:
Frecuencia desconocida: Caída como consecuencia de reacciones adversas que comprometen el equilibrio corporal.

Embarazo, puerperio y condiciones perinatales: Frecuencia desconocida: síndrome de abstinencia neonatal. Ver Embarazo y Lactancia.

Investigaciones:

Común: aumento de peso.

Poco común: elevación de las enzimas hepáticas, principalmente de las transaminasas.

Nuevas interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

COMBINACIONES CONTRAINDICADAS

- **Medicamentos que podrían inducir “torsades de pointes”:**
 - Compuestos antiarrítmicos de la clase Ia, tales como quinidina, disopiramida.
 - Compuestos antiarrítmicos de la clase III, tales como amiodarona, sotalol.
 - Otros medicamentos, tales como bepridil, cisapride, sultopride, tioridazina, metadona, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina.
- **Levodopa:** antagonismo recíproco de efectos entre levodopa y neurolépticos.

COMBINACIONES NO RECOMENDADAS

- **Amisulprida** puede reforzar los efectos centrales del alcohol.
- **Medicamentos que refuerzan el riesgo de “torsades de pointes”** o pueden prolongar el intervalo QT.
- **Medicamentos que inducen bradicardia**, tales como betabloqueadores, antagonistas del canal de calcio inductores de bradicardia, tales como diltiazem o verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.
- **Medicamentos que inducen hipopotasemia:** diuréticos que aumentan la excreción de potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosáctidos. La hipopotasemia debe ser corregida.
- **Neurolépticos**, tales como pimozide, haloperidol; antidepresivos tipo imipramina; litio.

COMBINACIONES QUE DEBEN TENERSE EN CUENTA

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Depresores del SNC, incluyendo narcóticos, analgésicos, antihistamínicos H1 sedativos, barbitúricos, benzodiacepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- Medicamentos antihipertensivos y otros medicamentos hipotensores.
- Coadministración de amisulpiride y clozapina puede producir un incremento en los niveles plasmáticos de amisulpiride.

Adicionalmente, la Sala recuerda al interesado que el Parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 señala que *“No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”*, y encuentra que los registros sanitarios de SOCIAN y DENIBAN, que contienen el mismo principio activo para una misma indicación, pertenecen a un mismo titular, lo que contraviene el mencionado Artículo.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión CO_SOCIAN-AMISULPRIDE_TAB_50MG_PI_L_. Fecha de revisión 18 de junio de 2021.

3.1.9.2 DARIVIH® 600 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20119498
Radicado : 20211126315
Fecha : 29/06/2021
Interesado : HUMAX PHARMACEUTICAL S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: darunavir etanolato equivalente a darunavir base 600 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral. Darunavir, combinado con 100mg de ritonavir y con otros agentes antirretrovirales, está indicado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (vih).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a darunavir o a cualquiera de sus excipientes. Advertencias y precauciones:

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido.

Pacientes previamente tratados con terapia antirretroviral (tar) – administración una vez al día: darunavir, en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, una vez al día, en pacientes previamente tratados con tar, no se debería usar en quienes tengan una o más mutaciones asociadas a resistencia a darunavir o con una carga viral = 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos $cd4+ < 100$ células $\times 10^6$ /l. En esta población no se han estudiado las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (tbos) aparte de las combinaciones con = 2 itians. La disponibilidad de datos para pacientes con subtipos del vih-1 diferentes al subtipo b, es limitada.

Población pediátrica: no se recomienda el uso de darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad o que pesan menos de 15 kilogramos de peso.

Embarazo: categoría c de riesgo fda en todos los trimestres. Se debe utilizar darunavir durante el embarazo, solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición de darunavir.

Población de edad avanzada: se dispone de información limitada sobre el uso de darunavir en pacientes con edad mayor o igual a 65 años, por lo cual, la administración de darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la mayor frecuencia de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Exantemas cutáneos graves: se han notificado exantemas cutáneos graves, algunos de ellos con fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones, se han notificado dress (síndrome de hipersensibilidad sistémico con eosinofilia) y síndrome de stevens-johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada. El tratamiento con darunavir debe suspenderse inmediatamente si aparecen signos o síntomas de exantema cutáneo grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a: exantema grave o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia. El exantema ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Darunavir contiene una molécula de sulfonamida, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad: se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. Hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con la administración de darunavir. Los pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica b o c, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática, como reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis b o c, se debe consultar la información relevante de estos medicamentos. Previamente al inicio de la terapia con darunavir, utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se deben realizar las pruebas de laboratorio necesarias y los pacientes deben, asimismo, ser monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de ast/alt en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento con darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir. Si existe evidencia de una nueva disfunción hepática o empeoramiento de la misma (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en Interacciones
- Inserto Versión V1 allegado mediante radicado 20211126315
- Información para prescribir versión V1 allegado mediante radicado 20211126315

Nueva dosificación / grupo etario

POSOLOGIA Y MODO DE USO

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. Una vez que se inicie el tratamiento con Darunavir, se debe advertir a los pacientes que no cambien la dosis, ni la forma de la dosis, ni interrumpan el tratamiento sin consultar con su médico

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Posología: Darunavir debe administrarse siempre por vía oral junto con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Pacientes adultos previamente tratados con TAR

La pauta posológica recomendada es 600 mg dos veces al día tomada con ritonavir 100 mg dos veces al día tomada con alimentos.

Pacientes adultos sin tratamiento ARV previo (naïve)

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 800 mg, tomados con ritonavir 100 mg, una vez al día, con los alimentos.

La dosis de Darunavir, en adultos previamente tratados con TAR, se presenta en la siguiente tabla.

Dosis recomendada de darunavir/ritonavir en pacientes adultos previamente tratados con TAR	
Resistencia basal	Formulación y dosis recomendada
Sin mutaciones asociados a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos
Con el menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir* o sin información basal de resistencia	Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos
*Mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76P, L76V, I84V Y L89V.	

Pacientes pediátricos:

Darunavir no debe utilizarse en pacientes pediátricos menores de 3 años.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 15 kilogramos (Kg) y menor de 30 Kg, sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir *: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.

Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg), sin tratamiento ARV previo (naïve) o previamente tratados con TAR, sin mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir *: Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg, una vez al día, con alimentos.



Pacientes pediátricos, con un peso mayor o igual a 40 kilogramos (Kg) previamente tratados con TAR, con al menos una mutación asociada a resistencia a Darunavir *: Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con alimentos.

*Mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (DRV-RAMs): V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V y L89V.

En los pacientes pediátricos previamente tratados con TAR está recomendado el test genotípico de VIH. Sin embargo, cuando el test genotípico no es factible, la pauta posológica de darunavir/ritonavir una vez al día está recomendada en los pacientes pediátricos previamente no tratados con inhibidores de la proteasa del VIH (naïve) y la pauta de dos veces al día está recomendada en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa del VIH

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

En esta población la información disponible es limitada y, por lo tanto, en este grupo de edad Darunavir se debe usar con cuidado.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Darunavir se metaboliza por el sistema hepático. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B) no se recomienda ajuste de dosis, sin embargo, Darunavir se debe usar con precaución en estos pacientes. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave. La insuficiencia hepática grave puede causar un aumento de la exposición a Darunavir y un empeoramiento de su perfil de seguridad.

Por lo tanto, no se debe usar Darunavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)

Pacientes embarazadas

La dosis oral recomendada de Darunavir es de 600 mg, tomados con ritonavir 100 mg, dos veces al día, con los alimentos. Darunavir 800 mg tomado con ritonavir 100 mg una vez al día, solo debe considerarse en ciertas mujeres embarazadas que ya están en un régimen estable de Darunavir 800 mg con ritonavir 100 mg una vez al día, antes del embarazo, están virológicamente suprimidas (ARN del VIH-1 < de 50 copias/mL), y en quienes un cambio a Darunavir 600 mg con ritonavir 100 mg, dos veces al día, puede comprometer la tolerabilidad o el cumplimiento.

Forma de administración

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se indicará a los pacientes que tomen Darunavir con dosis bajas de ritonavir dentro de los 30 minutos después de terminar una comida. El tipo de alimento no afecta a la exposición a Darunavir.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Se aconseja una evaluación regular de la respuesta virológica. Para ajustar la carencia o pérdida de respuesta virológica, se deben realizar pruebas de resistencia.

Darunavir se debe administrar siempre por vía oral con cobicistat o dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en combinación con otros medicamentos antirretrovirales

Darunavir se une en su mayor parte a la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido. Esta unión a la proteína plasmática depende de la concentración, indicativo de la saturación del enlace. Por lo tanto, no se puede descartar el desplazamiento de la proteína de fármacos con gran afinidad por la glucoproteína $\alpha 1$ -ácido.

Pacientes previamente tratados con TAR – administración una vez al día:

Darunavir utilizado en combinación con cobicistat o dosis bajas de ritonavir una vez al día en pacientes previamente tratados con TAR no se debería usar en pacientes con una o más mutaciones asociadas a resistencia a Darunavir (DRV-RAMs) o con una carga viral ≥ 100.000 copias/ml o un recuento de linfocitos CD4+ < 100 células $\times 10^6$ /L. No se han estudiado en esta población las combinaciones con otros tratamientos de base optimizados (TBOs) aparte de las combinaciones con ≥ 2 ITIANs. La disponibilidad de datos para subtipos del VIH-1 diferentes al subtipo B, es limitada.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Darunavir en pacientes pediátricos menores de 3 años o que pesan menos de 15 kilogramos de peso

Embarazo

Se debe utilizar Darunavir/ritonavir durante el embarazo solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo. Se debe tener precaución en las mujeres embarazadas que

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tomen medicamentos concomitantes que puedan provocar mayor descenso en la exposición a Darunavir.

Población de edad avanzada

Se dispone de información limitada sobre el uso de Darunavir en pacientes de 65 años o más, por lo que la administración de Darunavir a pacientes de edad avanzada debe hacerse con precaución, dada la frecuencia mayor de deterioro de la función hepática y de enfermedades concomitantes u otras medicaciones.

Erupciones cutáneas graves

Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se han notificado en el 0,4% de los pacientes, erupciones cutáneas graves, que pueden venir acompañados de fiebre y/o elevación de las transaminasas. En raras ocasiones (< 0,1%), se han notificado DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad Sistémico con Eosinofilia) y Síndrome de Stevens-Johnson, así como necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática aguda generalizada durante el periodo de postcomercialización.

El tratamiento con Darunavir debe ser interrumpido inmediatamente si aparecen signos o síntomas de erupción cutánea grave. Éstos pueden incluir, aunque no están limitados a, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones bucales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

La erupción ocurre más frecuentemente en pacientes previamente tratados que reciben una pauta terapéutica consistente en Darunavir/ritonavir + raltegravir comparado con pacientes tratados con Darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin Darunavir. Darunavir contiene una molécula sulfonamida. Darunavir se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a las sulfamidas.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de hepatitis inducida por medicamentos (por ej. hepatitis aguda, hepatitis citolítica) al administrar Darunavir. Durante el programa de desarrollo clínico de Darunavir/ritonavir (N=3.063), se notificó hepatitis en el 0,5% de los pacientes que estaban recibiendo terapia antirretroviral en combinación con Darunavir/ritonavir.

En pacientes que previamente hayan sufrido una disfunción hepática, incluyendo hepatitis activa crónica B o C, tienen un aumento del riesgo de padecer alteraciones de la función hepática incluyendo reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente letales. En caso de terapia antiviral concomitante para hepatitis B o C, por favor, consulte la información relevante de estos medicamentos.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Previamente al inicio de la terapia con Darunavir/ritonavir, se deben llevar a cabo las pruebas de laboratorio adecuadas y los pacientes deben, asimismo estar monitorizados durante el tratamiento. Se debe considerar la monitorización del aumento de AST/ALT en aquellos pacientes con enfermedades crónicas subyacentes tales como hepatitis crónica, cirrosis, o en pacientes que tenían transaminasas elevadas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses de tratamiento Darunavir/ritonavir.

Si tiene lugar cualquier prueba o evidencia en la que surja una nueva disfunción hepática o haya un empeoramiento de esta (incluyendo cualquier elevación clínica significativa de enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náuseas, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes que utilizan Darunavir/ritonavir, se debe considerar interrumpir o suspender el tratamiento inmediatamente.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Darunavir en pacientes con enfermedades hepáticas graves subyacentes, por lo tanto, Darunavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Debido a un incremento en las concentraciones plasmáticas libres de Darunavir, se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada

Insuficiencia renal

No se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología de Darunavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal. Tanto Darunavir como ritonavir presentan una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que la hemodiálisis o la diálisis peritoneal incrementen su eliminación de forma significativa. Por lo tanto, para estos pacientes no se requieren precauciones especiales ni ajustes de la posología

Pacientes hemofílicos

Se ha descrito un incremento de la frecuencia de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Algunos de estos pacientes recibieron tratamiento adicional con factor VIII. En más de la mitad de los casos descritos, la administración de IPs se mantuvo o se reinició, si se había interrumpido. Se ha sugerido la existencia de una relación causal, aunque el mecanismo de acción no se ha dilucidado. Así pues, debe informarse a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de un incremento de las hemorragias.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Osteonecrosis

Aunque se considera que su etiología es multifactorial (incluyendo empleo de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, mayor índice de masa corporal) se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado (TARC) durante mucho tiempo. Debe indicarse a los pacientes que acudan a un servicio de atención sanitaria en caso de padecer dolores y molestias, rigidez de las articulaciones o dificultad para moverse

Síndrome inflamatorio de reactivación inmune

los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

En estudios previos, que incluyeron pacientes tratados previamente con TAR y que iniciaron tratamiento con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, el 51,3% de los pacientes experimentó al menos una reacción adversa. La duración total media del tratamiento para los sujetos fue de 95,3 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en los ensayos clínicos y de forma espontánea son: diarrea, náuseas, exantema, cefalea y vómitos. Las reacciones adversas más frecuentes de carácter grave son: insuficiencia renal aguda, infarto de miocardio, síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, trombocitopenia, osteonecrosis, diarrea, hepatitis y pirexia.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un análisis a las 96 semanas, el perfil de seguridad de Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, en pacientes naïve, fue semejante al observado en pacientes que habían sido previamente tratados con Darunavir 600 mg y ritonavir 100 mg, dos veces al día, excepto por las náuseas, las cuales fueron observadas más frecuentemente en los pacientes naïve. Se produjeron náuseas de intensidad leve. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad en un análisis a las 192 semanas en pacientes naïve en los que la duración media de tratamiento con Darunavir 800 mg y ritonavir 100 mg, una vez al día, fue de 162,5 semanas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran por categorías según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con darunavir/ritonavir en ensayos clínicos y post-comercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA Categoría de frecuencias	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	
poco frecuente	herpes simple
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
poco frecuente	trombocitopenia, neutropenia, anemia, leucocitopenia
rara	aumento del recuento de eosinófilos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
poco frecuente	síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, (medicamento) hipersensibilidad
<i>Trastornos endocrinos</i>	
poco frecuente	hipotiroidismo, aumento sanguíneo de la hormona estimulante del tiroides
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	
Poco frecuente	diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia
frecuente	gota, anorexia, pérdida de apetito, pérdida de peso, aumento de peso, hiperglucemia, resistencia a la insulina, disminución de las lipoproteínas de alta densidad, aumento del apetito, polidipsia, aumento de la lactasa deshidrogenasa sérica
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente	insomnio
frecuente	depresión, desorientación, ansiedad, trastornos del sueño, sueños anormales, pesadillas, pérdida de la libido
rara	estado de confusión, alteración del estado de ánimo, agitación
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Poco frecuente	cefalea, neuropatía periférica, mareos
frecuente	letargo, parestesia, hipoestesia, disgeusia, trastorno de atención, alteración de la memoria, somnolencia
rara	síncope, convulsión, ageusia, alteración del ritmo del sueño
<i>Trastornos oculares</i>	
poco frecuente	hiperemia conjuntival, xeroftalmía
rara	alteración visual
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	
poco frecuente	vértigo
<i>Trastornos cardíacos</i>	
poco frecuente	infarto de miocardio, angina de pecho, prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, taquicardia
rara	infarto agudo de miocardio, bradicardia sinusal, palpitaciones
<i>Trastornos vasculares</i>	
poco frecuente	hipertensión, rubor
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
poco frecuente	disnea, tos, epistaxis, irritación de la garganta
rara	rinorrea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



muy frecuente	diarrea
frecuente	vómitos, náuseas, dolor abdominal, aumento de la amilasa sérica, dispepsia, distensión abdominal, flatulencia
poco frecuente	pancreatitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, estomatitis aftosa, arcadas, sequedad de boca, malestar abdominal, estreñimiento, aumento de la lipasa, eructo, disestesia oral
rara	estomatitis, hematemesis, queilitis, labio seco, lengua saburral
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
Poco frecuente	aumento de la alanina aminotransferasa
frecuente	hepatitis, hepatitis citolítica, esteatosis hepática, hepatomegalia, aumento de la transaminasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la bilirrubina sérica, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la gammaglutamil transferasa
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Poco frecuente	erupción (incluyendo macular, maculopapular, papular, erupción eritematosa y prurítica), prurito
frecuente	angioedema, erupción generalizada, dermatitis alérgica, urticaria, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, alopecia, acné, piel seca, pigmentación de uña
rara	DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatitis, dermatitis seborreica, lesión en la piel, xeroderma
no conocida	necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



poco frecuente	mialgia, osteonecrosis, espasmos musculares, debilidad muscular, artralgia, dolor en las extremidades, osteoporosis, aumento de la creatina fosfoquinasa sérica
rara	rigidez musculoesquelética, artritis, rigidez en las articulaciones
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
poco frecuente	insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal, nefrolitiasis, aumento de creatinina sérica, proteinuria, bilirrubinuria, disuria, nocturia, condición anormal de orinar frecuente
rara	disminución del aclaramiento renal de la creatinina
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	
poco frecuente	disfunción eréctil, ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
frecuente poco	astenia, fatiga
frecuente	pirexia, dolor de pecho, edema periférico, malestar, sensación de calor, irritabilidad, dolor
rara	escalofríos, sensación anormal, xerosis

Descripción de algunas reacciones adversas

Exantema: En los ensayos clínicos, el exantema fue mayoritariamente de leve a moderado, a menudo apareciendo en las primeras cuatro semanas de tratamiento y resolviéndose con la administración continua del medicamento. Los exantemas observados en estudios clínicos fueron de leves a moderados en gravedad y no resultaron en una interrupción de la terapia.

Parámetros metabólicos: El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral.

Alteraciones musculoesqueléticas; Con el uso de los inhibidores de la proteasa, sobre todo en combinación con los INTIs, se han descrito elevaciones de la CPK, mialgia, miositis y, en raras ocasiones, rabdomiólisis.

Se han descrito casos de osteonecrosis, sobre todo en pacientes con factores de riesgo conocidos, con enfermedad por VIH avanzada o que hayan estado expuestos a tratamiento antirretroviral combinado y prolongado (TARC). Se desconoce la frecuencia de dicho trastorno.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síndrome inflamatorio de reactivación inmune: En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento.

Hemorragia en pacientes hemofílicos: Se han notificado casos de aumento de hemorragia espontánea en pacientes hemofílicos que están recibiendo inhibidores de la proteasa antirretroviral.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos

Varios de los estudios de interacción han sido realizados con Darunavir a dosis más bajas de las recomendadas. Los efectos en la administración de forma conjunta de medicamentos pueden ser subestimados y puede estar indicada la supervisión clínica de seguridad. Para más detalles de interacciones con otros medicamentos

Efavirenz en combinación con Darunavir potenciado una vez al día puede dar como resultado una C_{min} de Darunavir subóptima. Si se va a usar Darunavir en combinación con Darunavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día.

En pacientes tratados con colchicina e inhibidores fuertes del CYP3A y de la glicoproteína P, se han notificado interacciones con medicamentos, letales y potencialmente mortales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden estar afectados por Darunavir potenciado con ritonavir:

Darunavir y ritonavir son inhibidores del CYP3A, CYP2D6 y gp-P. La administración concomitante de Darunavir/ritonavir con otros medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por la vía de CYP3A y/o CYP2D6 o transportados por gp-P, puede aumentar la exposición sistémica a estos últimos, con el consiguiente incremento o prolongación de su efecto terapéutico y desarrollo de reacciones adversas.

La administración conjunta de Darunavir/ritonavir con fármacos que tienen metabolito(s) activo(s) formados por el CYP3A puede provocar la reducción de las concentraciones plasmáticas de estos metabolito(s) activo(s), lo que potencialmente puede provocar la pérdida de su efecto terapéutico (ver la tabla de Interacciones más adelante).

Darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar con otros medicamentos que dependan en gran medida de CYP3A para su

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



eliminación y en los que un aumento de la exposición sistémica pueda producir acontecimientos graves y/o que puedan causar la muerte (índice terapéutico estrecho).

El efecto potenciador farmacocinético global de ritonavir, consistió en un incremento aproximado de 14 veces de la exposición sistémica a Darunavir, cuando una dosis única de 600 mg de Darunavir se administró por vía oral combinada con ritonavir en dosis de 100 mg dos veces al día. Por lo tanto, darunavir solo debe administrarse en combinación con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Un ensayo clínico que asocia medicamentos metabolizados por los citocromos CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 demostró un aumento de la actividad del CYP2C9 y del CYP2C19 y una inhibición de la actividad del CYP2D6 en presencia de Darunavir/ritonavir, que puede ser atribuido a la presencia de dosis bajas de ritonavir. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2D6 (como flecainida, propafenona, metoprolol) puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, que podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas. La administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C9 (como warfarina) y por el CYP2C19 (como metadona) puede causar una disminución en la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 solo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Aunque el efecto sobre CYP2C8 solo haya sido estudiado in vitro, la administración conjunta de Darunavir y ritonavir con medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C8 (como paclitaxel, rosiglitazona, repaglinida) pueden causar disminución de la exposición sistémica a tales medicamentos, que podrían disminuir o acortar su efecto terapéutico.

Medicamentos que afectan a la exposición a Darunavir/ritonavir Darunavir y ritonavir se metabolizan a través de la isoforma CYP3A. Cabe esperar que los medicamentos inductores de la actividad del CYP3A aumenten el aclaramiento de Darunavir y ritonavir, lo cual, causaría una reducción de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y ritonavir (p.ej., rifampicina, hierba de San Juan, lopinavir). La administración de forma conjunta de Darunavir y ritonavir y otros medicamentos inhibidores del CYP3A, puede reducir el aclaramiento de Darunavir y ritonavir y por lo tanto, aumentar sus concentraciones plasmáticas (p.ej., indinavir, antimicóticos azólicos como clotrimazol). Estas interacciones se describen en la tabla de interacciones que figura a continuación.

Tabla de interacciones

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La tabla siguiente recoge las interacciones entre Darunavir/ritonavir y los antirretrovirales y medicamentos distintos de los antirretrovirales. La dirección de la flecha para cada parámetro farmacocinético se basa en el intervalo de confianza del 90% de la media del ratio geométrico, siendo dentro ($\leftrightarrow$), por debajo ($\downarrow$) o superior ($\uparrow$) del intervalo 80-125% (no determinado como “ND”).

Algunos de los estudios de interacción (indicados por # en la tabla siguiente) se realizaron con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con un régimen diferente de administración. Por tanto, es posible que se hayan subestimado los efectos sobre los medicamentos administrados de forma conjunta y que esté indicada la monitorización clínica de seguridad.

La siguiente lista de ejemplos de interacciones medicamentosas no es completa y por lo tanto, se debe consultar en la ficha técnica de cada medicamento que se coadministre con Darunavir la información relativa a la vía de metabolismo, a los mecanismos de interacción, potenciales riesgos, y acciones específicas que se deben llevar a cabo con la administración conjunta.

INTERACCIONES Y DOSIS RECOMENDADAS CON OTROS MEDICAMENTOS		
Medicamentos por áreas terapéuticas	Interacción Variación de la media geométrica (%)	Recomendaciones relativas a la administración de forma conjunta
ANTIRRETROVIRALES DEL VIH		
<i>Inhibidores de la integrasa</i>		
Dolutegravir	11% Darunavir * Utilizando comparaciones cruzadas de estudios con datos previos farmacocinéticos	Darunavir potenciado y dolutegravir se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Raltegravir	Algunos de los estudios sugieren que raltegravir puede provocar una disminución ligera en las concentraciones plasmáticas de Darunavir.	Hasta el momento el efecto de raltegravir en las concentraciones plasmáticas de Darunavir no parece ser clínicamente relevante.



La salud
es de todos

Minsalud

		Darunavir potenciado se puede utilizar con raltegravir sin ajuste de dosis.
Inhibidores nucleosídicos o nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
Didanosina 400 mg una vez al día	Darunavir Darunavir Cma Darunavir 6	La combinación de Darunavir potenciado y didanosina se puede utilizar sin ajustes de dosis. Didanosina se debe administrar con el estómago vacío, es decir, 1 hora antes o 2 horas después de la administración de darunavir potenciado con alimentos.
Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día*	*Darunavir *Darunavir 6 efecto sobre el transporte de MDR-1 en los túbulos renales)	Puede estar indicado el control de la función renal cuando darunavir potenciado se administra en combinación con tenofovir disoproxil, sobre todo en pacientes con enfermedad renal o sistémica subyacente, o en pacientes que toman fármacos nefrotóxicos. La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de tenofovir disoproxil.
Emtricitabina/tenofovir alafenamida		La dosis recomendada de emtricitabina/tenofovir alafenamida es de 200/10 mg una vez al día cuando se utiliza con darunavir potenciado.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Estavudina Zidovudina	No se ha estudiado. Puesto que las diferentes vías de eliminación de los demás INTIs zidovudina, emtricitabina, estavudina y lamivudina, son fundamentalmente excretados renalmente, y que el metabolismo de abacavir no está mediado por el CYP450, no se espera que se produzcan interacciones entre estos medicamentos y Darunavir potenciado.	darunavir potenciado administrado de forma conjunta se puede utilizar con estos INTIs sin ajustar la dosis. La administración de forma conjunta de darunavir con cobicistat reduce el aclaramiento de creatinina. si el aclaramiento de creatinina se utiliza para ajustar la dosis de emtricitabina o lamivudina.
Inhibidores no nucleosídicos o no nucleotídicos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		
Efavirenz 600 mg una vez al día	*Darunavir *Darunavir 5 la inhibición del CYP3A) Darunavir como consecuencia de la inducción del CYP3A)	Puede estar indicado el control clínico de la toxicidad del sistema nervioso central asociada con un aumento de la exposición a efavirenz, cuando darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir se administra en combinación con efavirenz. Efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir 800/100 mg una vez al día puede dar como resultado una C _{min} de darunavir subóptima. Si se va a usar efavirenz en combinación con darunavir/ritonavir, la pauta posológica que se debe usar es Darunavir R/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. No se recomienda la administración de forma conjunta con darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.
Etravirina 100 mg dos veces al día	Darunavir 5 Darunavir irina C _{min}	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y 200 mg dos veces al día de etravirina, se puede administrar sin ajustes de dosis. No se recomienda la administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat.
Nevirapina 200 mg dos veces al día	*Darunavir: las concentraciones se mostraron en línea con los datos consecuencia de la inhibición del CYP3A)	La combinación de darunavir administrado junto con dosis bajas de ritonavir y nevirapina puede administrarse sin necesidad de ajustar la dosis. No se recomienda la administración de forma conjunta

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

		de darunavir administrado conjuntamente con Cobicistat.
Rilpivirina 150 mg una vez al día	Darunavir Darunavir	darunavir potenciado y rilpivirina, se pueden utilizar sin ajustes de dosis.
Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), sin coadministración adicional de dosis bajas de ritonavir*		
Atazanavir 300 mg una vez al día	5 *Darunavir *Darunavir Cmin *Darunavir Atazanavir: comparación de atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día versus atazanavir 300 mg una vez al día en combinación con Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día en combinación con atazanavir 300 mg una vez al día.	La combinación de darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir y atazanavir se puede administrar sin necesidad de ajustar la posología. darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Indinavir 800 mg dos veces al día	5 *Darunavir *Darunavir *Darunavir Indinavir: comparación de indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces al día versus indinavir/Darunavir/ritonavir 800/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con indinavir 800 mg dos veces al día.	Cuando se utilice en combinación con darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir, puede precisarse el ajuste de la dosis de indinavir de 800 mg dos veces al día a 600 mg dos veces al día en caso de intolerancia. darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Saquinavir	*Darunavir 6 *Darunavir *Darunavir	No se recomienda combinar darunavir administrado de forma
1.000 mg dos veces al día	6% saquinavir 6 Saquinavir: comparación de saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día versus saquinavir/Darunavir/ritonavir 1.000/400/100 mg dos veces al día. Darunavir: comparación de Darunavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día versus Darunavir/ritonavir 400/100 mg en combinación con saquinavir 1.000 mg dos veces al día.	conjunta con dosis bajas de ritonavir con saquinavir. darunavir administrado conjuntamente con cobicistat no se debe utilizar en combinación con otros agentes antirretrovirales que necesiten ser potenciados a través de la administración de forma conjunta con un inhibidor del CYP3A4.
Inhibidores de la proteasa del VIH (IPs), con coadministración de dosis bajas de ritonavir*		
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	Darunavir * Darunavir Cmin 5 * lopinavir	Debido a una disminución en la exposición (AUC) de Darunavir en un 40%, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación. Por lo tanto, el uso concomitante de darunavir potenciado y la combinación de lopinavir/ritonavir está contraindicado.
Lopinavir/ritonavir 533/133,3 mg dos veces al día	Darunavir * basado en valores de dosis no normalizados	
ANTAGONISTAS DEL CCR5		
Maraviroc 150 mg dos veces al día	5 Las concentraciones de Darunavir, ritonavir se mostraron en línea con los datos previos	La dosis de maraviroc debería ser 150 mg dos veces al día cuando se coadministra con darunavir potenciado.
ANTAGONISTA α1-ADRENORECEPTOR		
Alfuzosina	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir aumente las concentraciones plasmáticas de alfuzosina. (inhibición de CYP3A)	La administración conjunta de darunavir potenciado y alfuzosina está contraindicada
ANESTÉSICOS		
Alfentanilo	No se ha estudiado. El metabolismo de alfentanilo está mediado vía CYP3A, y podría como tal ser inhibido por darunavir potenciado.	El uso concomitante de darunavir potenciado puede necesitar bajar la dosis de alfentanilo y requerir un seguimiento por el riesgo de provocar una depresión

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





		respiratoria- prolongada o retardada.
ANTIANGINOSOS/ANTIARRITMICOS		
Disopiramida Flecaína Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Amiodarona Bepridilo Dronedarona Ivabradina Quinidina Ranolazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. (inhibición de CYP3A y/o CYP2D6)	Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda controlar la concentración terapéutica de estos antiarrítmicos cuando se administren simultáneamente con darunavir potenciado. darunavir potenciado administrado conjuntamente con amiodarona, bepridilo, dronedarona, ivabradina, quinidina o ranolazina está contraindicado
Digoxina dosis única de 0,4 mg	6 consecuencia de la inhibición de la glicoproteína P)	Puesto que la digoxina posee un índice terapéutico estrecho, se recomienda prescribir inicialmente la dosis de digoxina más baja posible en caso de pacientes que toman tratamiento con darunavir potenciado. La dosis de digoxina deberá ajustarse con precisión para obtener el efecto clínico deseado mientras se evalúa el estado clínico general del sujeto.
ANTIBIOTICOS		
Clarithromicina 500 mg dos veces al día	5 6 *Darunavir *Darunavir Las concentraciones del metabolito 14-OH-claritromicina fueron indetectables en combinación con darunavir/ritonavir. de la inhibición del CYP3A y, posiblemente de la glicoproteína P)	Se debe tener precaución cuando claritromicina se combina con darunavir potenciado. En los pacientes con insuficiencia renal se debe consultar la dosis recomendada en la Ficha Técnica de claritromicina.
ANTICOAGULANTE/INHIBIDOR DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA		
Apixabán Edoxabán Rivaroxabán	No se ha estudiado. La administración de forma conjunta de darunavir potenciado con estos anticoagulantes puede aumentar las	No se recomienda el uso de darunavir potenciado y estos anticoagulantes.
	concentraciones del anticoagulante, lo cual puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. (inhibición del CYP3A y/o glicoproteína P)	
Dabigatrán Ticagrelor Clopidogrel	No se ha estudiado. La administración conjunta con darunavir potenciado puede conducir a un aumento sustancial en la exposición a dabigatrán o ticagrelor. Basándose en consideraciones teóricas, se espera que la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado disminuya las concentraciones plasmáticas del metabolito activo de clopidogrel, lo cual puede reducir la actividad antiplaquetaria de clopidogrel.	La administración concomitante de darunavir potenciado con dabigatrán y ticagrelor está contraindicada. No se recomienda la administración conjunta de clopidogrel con darunavir potenciado. Se recomienda el uso de otros antiagregantes plaquetarios no afectados por la inhibición o inducción del CYP (por ejemplo prasugrel).
Warfarina	No se ha estudiado. Las concentraciones de warfarina pueden verse afectadas cuando se coadministra con darunavir potenciado.	Se debería controlar el cociente internacional normalizado (INR) cuando se combine warfarina con darunavir potenciado.
ANTIPILEPTICOS		
Fenobarbital Fenitoína	No se ha estudiado. Se prevé que fenobarbital y fenitoína provoquen un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir y su potenciador. (dado que son inductores de las enzimas CYP450)	darunavir administrado de forma conjunta con dosis bajas de ritonavir no se debe administrar en combinación con estos medicamentos. El uso de estos medicamentos con darunavir/cobicistat está contraindicado.
Carbamazepina 200 mg dos veces al día	5 5 Darunavir 15% Darunavir Darunavir	No se recomienda ningún ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. Si es necesario combinar darunavir/ritonavir y carbamazepina, se debe vigilar a los pacientes debido a la posible aparición de reacciones adversas relacionadas con la carbamazepina. Se deben vigilar las concentraciones de

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

		carbamazepina y ajustar su dosis para conseguir una respuesta adecuada. Dependiendo de los hallazgos, es posible que la dosis de carbamazepina en presencia de darunavir/ritonavir tenga que reducirse de un 25% a un 50%. El uso de carbamazepina con darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat está contraindicado
Clonazepam	No se ha estudiado. La administración concomitante de darunavir potenciado y clonazepam podría aumentar la concentración de clonazepam. (inhibición de CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con clonazepam.
ANTIDEPRESIVOS		
Paroxetina 20 mg una vez al día Sertralina 50 mg una vez al día Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodona	*Darunavir 6 *Darunavir *Darunavir 6 *Darunavir A diferencia de estos datos con darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos antidepresivos (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A). El uso concomitante de darunavir potenciado y estos antidepresivos puede aumentar las concentraciones de los antidepresivos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Si los antidepresivos se administran junto con darunavir potenciado, la aproximación recomendada es un ajuste de la dosis del antidepresivo en base a una evaluación clínica de la respuesta del antidepresivo. Además, en los pacientes con una dosis estable de estos antidepresivos que inician tratamiento con darunavir potenciado se debe vigilar la respuesta del antidepresivo. Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre conjuntamente darunavir potenciado con estos antidepresivos y puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidepresivo.
ANTIIDIABÉTICOS		
Metformina	No se ha estudiado. Se espera que en base a consideraciones teóricas darunavir administrado conjuntamente con cobicistat	Se recomienda una vigilancia estrecha de los pacientes y ajuste de la dosis de metformina en pacientes que estén tomando
	aumente las concentraciones plasmáticas de metformina. (inhibición MATE1)	darunavir administrado de forma conjunta con cobicistat. (no aplica para darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir)
ANTIEMÉTICOS		
Domperidona	No estudiado.	La administración conjunta de domperidona con darunavir potenciado está contraindicada.
ANTIMICÓTICOS		
Voriconazol	No se ha estudiado. Ritonavir puede reducir las concentraciones plasmáticas de voriconazol. (inducción de las enzimas CYP450) Las concentraciones de voriconazol pueden aumentar o disminuir cuando se administra de forma conjunta darunavir administrado conjuntamente con cobicistat. (inhibición de las enzimas CYP450)	Voriconazol no se debe combinar con darunavir potenciado, a menos, que el balance beneficio- riesgo justifique el empleo de voriconazol.
Fluconazol Isavuconazol Itraconazol Posaconazol Clotrimazol	No se ha estudiado. darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas del antimicótico y posaconazol, isavuconazol, itraconazol o fluconazol pueden aumentar las concentraciones de Darunavir. (inhibición de CYP3A y/o gp-P) No se ha estudiado. El uso sistémico concomitante de clotrimazol y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o clotrimazol. Darunavir un modelo de farmacocinética poblacional)	Se recomienda precaución y vigilancia clínica. Cuando se necesita la administración de forma conjunta, la dosis diaria de itraconazol no debe exceder los 200 mg.
MEDICAMENTOS ANTIGOTA		
Colchicina	No se ha estudiado. El uso concomitante de colchicina y darunavir potenciado puede aumentar la exposición a colchicina. (inhibición del CYP3A y/o gp-P)	Si se requiere administrar darunavir potenciado en pacientes con función renal o hepática normal, se recomienda una reducción de la dosis de colchicina o interrupción

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

		del tratamiento con colchicina. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, el uso de colchicina con darunavir potenciado está contraindicado.
ANTIMALÁRICOS		
Artemeter/Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas	6 5 6 65 Darunavir Darunavir	La combinación de darunavir potenciado y artemeter/lumefantrina puede ser utilizada sin ajuste de dosis; sin embargo, debido al aumento en la exposición de lumefantrina, esta combinación se debe utilizar con precaución.
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina Rifapentina	No se ha estudiado. Rifapentina y rifampicina son potentes inductores del CYP3A y han demostrado causar profundas disminuciones en las concentraciones de otros inhibidores de la proteasa, lo que puede dar lugar a un fracaso virológico y al desarrollo de resistencias (inducción de la enzima CYP450). Durante los intentos para vencer la exposición disminuida aumentando la dosis de otros inhibidores de la proteasa con dosis bajas de ritonavir, se observó una alta frecuencia de reacciones hepáticas con rifampicina.	La combinación de rifapentina y darunavir potenciado no está recomendada. La combinación de rifampicina y darunavir potenciado está contraindicada.
Rifabutina 150 mg en días alternos	rifabutina AUC ⁰⁻¹² 55 ** ** Darunavir 5 Darunavir 6 Darunavir -- suma de los grupos activos de rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito)	En pacientes que reciben la combinación con darunavir administrado de forma conjunta con ritonavir, se justifica una reducción de la dosis de rifabutina del 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (p. ej. rifabutina 150 mg en días alternos) y una mayor supervisión de las reacciones adversas relacionadas con rifabutina. En caso de problemas de seguridad.
	En el estudio de interacción se observó una exposición sistémica diaria comparable para rifabutina entre el tratamiento de 300 mg una vez al día en monoterapia y el de 150 mg en días alternos en combinación con darunavir/ritonavir (600/100 mg dos veces al día) con un aumento de unas 10 veces en la exposición diaria al metabolito activo 25-O-desacetilrifabutina. Además, el AUC de la suma de los grupos activos de la rifabutina (medicamento original + 25-O-desacetil metabolito) aumentó 1,6 veces, mientras que la C _{max} seguía siendo comparable. No hay datos de comparación de la dosis de referencia con una dosis diaria de rifabutina de 150 mg. (Rifabutina es un inductor y sustrato de CYP3A). Se observó un aumento de la exposición sistémica a Darunavir cuando se administró darunavir junto con 100 mg de ritonavir y rifabutina (150 mg en días alternos).	se debe considerar un aumento adicional del intervalo de dosificación para rifabutina y/o la supervisión de los niveles de rifabutina. Se deben tener en cuenta las directrices oficiales de tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados con VIH. Basado en el perfil de seguridad de darunavir/ritonavir, este aumento en la exposición a Darunavir en presencia de rifabutina, no justifica un ajuste de dosis para darunavir/ritonavir. En base al modelo farmacocinético, esta reducción de dosis del 75% se aplica también si los pacientes reciben rifabutina en dosis distintas a 300 mg/día. La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y rifabutina no está recomendada.
ANTINEOPLÁSICOS		
Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antineoplásicos. (inhibición de CYP3A)	Las concentraciones de estos medicamentos pueden aumentar cuando se administran al mismo tiempo que darunavir potenciado, con la consiguiente posibilidad de que aumenten los acontecimientos adversos asociados a estos agentes. Se recomienda precaución cuando se combine uno de estos medicamentos con darunavir potenciado.
Everolimus Irinotecan		No se recomienda el uso concomitante de everolimus o irinotecan y darunavir potenciado.
ANTIPISICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS		

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Quetiapina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante de darunavir potenciado y quetiapina está contraindicada dado que puede aumentar la toxicidad asociada a quetiapina. Las concentraciones aumentadas de quetiapina pueden llevar a un estado de coma
Perfenazina Risperidona Tioridazina	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de estos antipsicóticos. (inhibición de CYP3A, CYP2D6 y/o gp-P)	Puede ser necesaria una reducción de la dosis para estos medicamentos cuando se administren de forma conjunta con darunavir potenciado.
Lurasidona Pimozida Sertindol		Está contraindicada la administración concomitante de darunavir potenciado y lurasidona, pimozida o sertindol.
β-BLOQUEANTES		
Carvedilol Metoprolol Timolol	No se ha estudiado. Se espera que darunavir potenciado aumente las concentraciones plasmáticas de β-bloqueantes. (inhibición de CYP2D6)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con β-bloqueantes. Se debe considerar bloqueante.
BLOQUEANTES DE LOS CANALES DE CALCIO		
Amlodipino Diltiazem Felodipino Nicardipino Nifedipino Verapamilo	No se ha estudiado. Se prevé que Darunavir potenciado haga aumentar las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes de los canales de calcio. (inhibición del CYP3A y/o CYP2D6)	Se recomienda el control clínico de los efectos terapéuticos y adversos cuando estos medicamentos se administran de manera concomitante con darunavir potenciado.
CORTICOSTEROIDES		
Corticosteroides metabolizados principalmente por CYP3A (incluyendo betametasona, budesonida, fluticasona, mometasona, prednisona, triamcinolona).	Fluticasona: en un estudio clínico en el que se administraron cápsulas de 100 mg de ritonavir dos veces al día, administrado de forma conjunta con 50 microgramos de propionato de fluticasona intranasal (4 veces al día) durante 7 días en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaron considerablemente, mientras que los niveles de cortisol intrínseco disminuyeron aproximadamente un 96% (intervalo de confianza 90% de 82-99%). Cuando se inhala fluticasona pueden aparecer mayores efectos. En pacientes que reciben ritonavir y fluticasona inhalada o administrado por vía intranasal se han informado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. Son todavía desconocidos los efectos de una alta exposición a fluticasona sistémica sobre los niveles plasmáticos de ritonavir. Otros corticosteroides: interacción no estudiada. Las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos pueden estar aumentadas cuando se administran conjuntamente con darunavir potenciado, dando lugar a concentraciones de cortisol en suero reducidas.	El uso concomitante de Darunavir potenciado y corticosteroides que se metabolizan por CYP3A (p.ej., propionato de fluticasona u otros corticosteroides inhalados o nasales) puede aumentar el riesgo de desarrollar efectos sistémicos relacionados con los corticosteroides, incluido síndrome de Cushing y supresión suprarrenal. No se recomienda la administración conjunta con
Dexametasona (por vía sistémica)	No se ha estudiado. La dexametasona puede provocar un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir. (inducción del CYP3A)	La combinación de dexametasona por vía sistémica y darunavir potenciado se debe usar con precaución.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA ENDOTELINA		
Bosentán	No se ha estudiado. El uso concomitante de bosentán y darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de bosentán. Se espera que bosentán reduzca las concentraciones plasmáticas de Darunavir y/o su farmacopotenciador. (inducción de CYP3A)	Se debe controlar la tolerabilidad de los pacientes a bosentán cuando se administra de forma concomitante con darunavir y dosis bajas de ritonavir. La administración de forma conjunta de darunavir administrado conjuntamente con cobicistat y bosentán no está recomendada.
VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA		
Inhibidores de la proteasa NS3-4A		
Elbasvir/grazoprevir	darunavir potenciado puede aumentar la exposición a grazoprevir. (inhibición de CYP3A y OATP1B)	El uso concomitante de darunavir potenciado y elbasvir/grazoprevir está contraindicado.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Glecaprevir/pibrentasvir	Con base en consideraciones teóricas, darunavir potenciado puede aumentar la exposición a glecaprevir y pibrentasvir (inhibición de gp-P, BCRP y/o OATP1B1/3).	No se recomienda la administración conjunta de darunavir potenciado con glecaprevir/pibrentasvir.
PRODUCTOS DE FITOTERAPIA		
Hipérico o Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	No se ha estudiado. Se prevé que el hipérico o hierba de San Juan produzca un descenso de las concentraciones plasmáticas de Darunavir o de su potenciador farmacocinético. (Inducción del CYP450)	darunavir potenciado administrado de forma conjunta no se debe utilizar de manera concomitante con productos que contengan hipérico o hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>). Si un paciente está ya tomando hierba de San Juan, debe parar de tomarla y si es posible comprobar los niveles virales. La exposición a Darunavir (y también la exposición a ritonavir) pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. El efecto de inducción puede persistir durante al menos 2 semanas después de cesar el tratamiento con la hierba de San Juan.
INHIBIDORES DE LA HMG CO-A REDUCTASA		
Lovastatina Simvastatina	No se ha estudiado. Se espera que las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina aumenten notablemente en combinación con Darunavir potenciado. (inhibición del CYP3A)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina o simvastatina puede provocar miopatía incluyendo rabdomiólisis. Por tanto, está contraindicada la administración simultánea de Darunavir potenciado con lovastatina y simvastatina.
Atorvastatina 10 mg una vez al día	-4 veces 5-10 veces *Darunavir/ritonavir atorvastatina Cmin ND con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Si se desea administrar atorvastatina junto a darunavir potenciado, se recomienda empezar con una dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Un incremento gradual de la dosis de atorvastatina puede ser adaptada a la respuesta clínica.
Pravastatina dosis única de 40 mg	† pravastatina Cmin ND pravastatina 6 ‡ se multiplicó 5 veces sólo en un subgrupo limitado de sujetos	Cuando se requiera administrar de forma conjunta pravastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de pravastatina más baja posible e incrementarla hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
Rosuvastatina 10 mg una vez al día	rosuvast en base a datos publicados con Darunavir/ritonavir § rosuvastatina Cmin ND‡ ‡ con Darunavir/cobicistat 800/150 mg	Cuando se requiera administrar de forma conjunta rosuvastatina con darunavir potenciado, se recomienda iniciar la administración con la dosis de rosuvastatina más baja posible y ajustarla gradualmente hasta conseguir el efecto clínico deseado mientras se monitoriza la seguridad.
OTROS FARMACOS MODIFICADORES DE LÍPIDOS		
Lomitapida	Basándose en consideraciones teóricas, se espera que darunavir potenciado aumente la exposición a lomitapida cuando se administren conjuntamente. (inhibición de CYP3A)	La administración concomitante está contraindicada.
ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H2		
Ranitidina 150 mg dos veces al día	*Darunavir *Darunavir *Darunavir	darunavir potenciado se puede administrar junto con antagonistas del receptor H2 sin ajustes de dosis.
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus	No se ha estudiado. La exposición a estos inmunosupresores será incrementada cuando son administrados junto con darunavir potenciado.	En caso de administrar de forma conjunta, se debe realizar un control de la dosis del agente inmunosupresor.
Everolimus	(inhibición CYP3A)	El uso concomitante de everolimus y darunavir potenciado no está recomendado.
BETA AGONISTAS INHALADOS		
Salmeterol	No se ha estudiado. El uso concomitante de salmeterol y Darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de salmeterol.	No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y darunavir potenciado. La combinación puede dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos cardiovasculares con salmeterol.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





		Incluyendo la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS / TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A LOS OPIACEOS		
Metadona dosis única de entre 55 mg y 150 mg una vez al día	R(- 5 6 -) darunavir/cobicistat, por el contrario, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona (ver Ficha Técnica de cobicistat).	No se requieren ajustes en la dosis de metadona cuando se empieza a administrar de forma conjunta con darunavir potenciado. Sin embargo, puede ser necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administran concomitantemente durante un periodo más largo de tiempo. Por lo tanto, se recomienda monitorización clínica, ya que puede ser necesario ajustar la terapia de mantenimiento en algunos pacientes.
Buprenorfina/naloxona 8/2 mg-16/4 mg una vez al día	46% norbu 6 naloxona Cmin ND naloxona Cmax	No ha sido establecida la importancia clínica del aumento en los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina. Puede que no sea necesario el ajuste de dosis para buprenorfina cuando se coadministra con darunavir potenciado, pero se recomienda una cuidadosa supervisión clínica para los signos de toxicidad opiácea.
Fentanilo Oxycodona Tramadol	Basándose en consideraciones teóricas darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos analgésicos. (inhibición de CYP2D6 y/o CYP3A)	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administren de forma conjunta darunavir potenciado y estos analgésicos.
ANTICONCEPTIVOS ESTROGENICOS		
Drospirenona etinilestradiol (3 mg/0,02 mg una vez al día)	5 * drospirenona Cmin ND* drospirenona 5 * etinilestradiol AUC □ 30%* etinilestradiol Cmin ND* etinilestradiol Cmax □ 14%* * Con Darunavir/cobicistat	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre darunavir de forma conjunta con un producto que contenga drospirenona, debido a la posibilidad de que se produzca hipertensión.
Etinilestradiol Noretindrona 35 □g/1 mg una vez al día	6	Se recomienda emplear métodos anticonceptivos alternativos o adicionales cuando se coadministren anticonceptivos
	con Darunavir/ritonavir	estrogénicos en combinación con darunavir potenciado. Los pacientes que están usando estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben ser controlados clínicamente por signos de deficiencia de estrógeno.
ANTAGONISTAS OPIOIDES		
Naloxegol	No estudiado.	La administración conjunta de darunavir potenciado y naloxegol está contraindicada.
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5 (PDE-5)		
Para el tratamiento de la disfunción eréctil Avanafil Sildenafil Tadalafil Vardenafil	En un estudio de interacción*, se constató una exposición sistémica comparable a sildenafil tras una dosis única oral de 100 mg de sildenafil solo y de una dosis única oral de 25 mg de sildenafil administrado de forma conjunta con darunavir y dosis bajas de ritonavir.	La combinación de avanafil y Darunavir potenciado está contraindicada. La administración simultánea de otros inhibidores de PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil con darunavir potenciado se debe hacer con precaución. Cuando se considere necesario el uso concomitante de darunavir potenciado y sildenafil, vardenafil o tadalafil, se recomienda usar dosis únicas de sildenafil no superiores a 25 mg en 48 horas, dosis únicas de vardenafil no superiores a 2,5 mg en 72 horas o dosis únicas de tadalafil no superiores a 10 mg en 72 horas.
Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar Sildenafil Tadalafil	No se ha estudiado. El uso concomitante de sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y administrado de forma conjunta darunavir potenciado puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sildenafil o tadalafil. (inhibición de CYP3A)	No se ha establecido una dosis segura y eficaz de sildenafil para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado. Hay un incremento potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (incluyendo trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de darunavir potenciado y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		No se recomienda la coadministración de tadalafilo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con darunavir potenciado.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol 20 mg una vez al día	*Darunavir *Darunavir	*Darunavir Cmin darunavir potenciado se puede administrar junto con inhibidores de la bomba de protones sin necesidad de ajustar la dosis.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Buspirona Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	No se ha estudiado. Los sedantes/hipnóticos son ampliamente metabolizados por el CYP3A. La administración de forma conjunta con darunavir potenciado puede causar un gran aumento en la concentración de estos medicamentos. Si darunavir potenciado se administra conjuntamente con midazolam parenteral, se puede producir un gran aumento en la concentración de esta benzodiazepina. Los datos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3-4 veces los niveles plasmáticos de midazolam.	Se recomienda vigilancia clínica cuando se administre de forma conjunta darunavir potenciado con estos sedantes/hipnóticos y se debe considerar una dosis menor de los sedantes/hipnóticos. Si darunavir potenciado se administra de forma conjunta con midazolam parenteral, se deberá administrar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un entorno similar, que garantice una vigilancia médica estrecha del paciente y adecuado control médico en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar el ajuste de la dosis de midazolam, sobre todo si se administra más de una dosis de este medicamento. Está contraindicado el uso de darunavir potenciado con triazolam o midazolam oral.
Midazolam (oral) Triazolam		
TRATAMIENTO PARA LA EYACULACION PRECOZ		
Dapoxetina	No estudiado.	La administración conjunta de Darunavir potenciado con dapoxetina está contraindicada.
MEDICAMENTOS UROLOGICOS		
Fesoterodina Solifenacina	No estudiado.	Utilizar con precaución. Monitorizar las reacciones adversas de fesoterodina o solifenacina, puede
		ser necesaria la reducción de la dosis de fesoterodina o solifenacina.

Se han realizado estudios con dosis de Darunavir inferiores a las recomendadas o con una pauta posológica diferente (ver Posología).

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



† En pacientes con VIH, no se han establecido la eficacia y seguridad del uso de Darunavir con 100 mg de ritonavir y otros IP del VIH (p.ej., fosamprenavir, y tipranavir). De acuerdo con las guías de tratamiento actuales, por lo general no se recomienda el tratamiento dual con inhibidores de la proteasa.

‡ El estudio se llevó a cabo con tenofovir disoproxil fumarato en dosis de 300 mg una vez al día.]

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado que explique como sería la administración para el grupo para niños mayores de 3 años y menores de 30 Kilos en quienes puede ser problemática la administración del comprimido oral.

Adicionalmente, la Sala solicita al interesado aclarar cual es la versión de la información para prescribir.

3.1.9.3 GEODON ® CAPSULAS 40 MG
GEODON ® CAPSULAS 80 MG

Expediente : 19922144 / 19922147

Radicado : 20211126912 / 20211126917

Fecha : 30/06/2021

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada capsula dura contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato (45,3 mg) equivalente a ziprasidona 40mg
- Cada capsula dura contiene ziprasidona clorhidrato monohidrato (45,3 mg) equivalente a ziprasidona 80mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de la esquizofrenia y manía bipolar.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de sus componentes.

Pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo qt, incluyendo el síndrome del qt prolongado congénito, infarto al miocardio reciente, insuficiencia cardiaca

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



descompensada; arritmias cardíacas que requieran tratamiento con fármacos antiarrítmicos de las clases ia y iii.

Uso concomitante con otros medicamentos conocidos por prolongar el intervalo qt.

Nuevas advertencias y precauciones:

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

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

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Intervalo qt

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo qt.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo qtc por encima de 500 mseg, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo qt en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las clases ia y iii, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida.

Raras veces se han producido reportes post-comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- " bradicardia,
- " desequilibrio electrolítico.
- " uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo qt.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. Uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo qt está contraindicado

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo qtc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento

Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (tev) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tev, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de tev antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

Hipotensión ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

Síndrome neuroléptico maligno (snm)

El síndrome neuroléptico maligno (snm), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de snm, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de snm, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. Dress consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de stevens-johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona. Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la Ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Disquinesia tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

Caídas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que actúan en el SNC/alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad aumentada en pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

Presión arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psíquicas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión IPP basada en CDS versión 18.0 de 01 Octubre del 2020 v3
- Información para prescribir versión IPP basada en CDS versión 18.0 de 01 Octubre del 2020 v3

Modificación de dosificación / grupo etario

Uso de cápsulas de ziprasidona

Para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con alimentos y tragarse enteras sin masticar, triturar o abrir de antemano.

Las cápsulas de ziprasidona son para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con alimentos y tragarse enteras sin masticar, triturar o abrir de antemano.

Uso en Adultos.

Esquizofrenia y Manía Bipolar.

La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (véase la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, con base en el estatus clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Uso en Niños.

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Uso en la Edad Avanzada.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Uso en la Insuficiencia Renal.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en la Insuficiencia Hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo. (Véase la Sección 5.2.)

Uso en Fumadores.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.”

Dosis olvidada.

La dosis olvidada debe tomarse a la siguiente dosis programada. Las dosis no deben duplicarse.

Nuevas precauciones o advertencias

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

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

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Intervalo QT

La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 msec, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT en más de 500 msec, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida. (Véase la sección 4.3.)

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Raras veces se han producido reportes post- comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Bradicardia,
- Desequilibrio electrolítico.
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. El uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo QTc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (véase la Sección 4.3.)

Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

Hipotensión Ortostática

La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona.

Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Disquinesia Tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad Aumentada en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionadas con Demencia

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

Presión Arterial

Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de Ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

Riesgo de disfunción urinaria (incontinencia / retención).

Riesgo de apnea obstructiva del sueño.

Riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

Información sobre excipientes

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

Nuevas Reacciones Adversas

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los ensayos clínicos de la ziprasidona oral incluyeron aproximadamente a 5700 pacientes y/o sujetos normales expuestos a una o más dosis de la ziprasidona. De los 5700, >4800 eran pacientes que participaron en ensayos de eficacia con dosis múltiples y sus experiencias correspondían a aproximadamente 1831 años-paciente. Entre estos pacientes, se incluyen los siguientes: (1) 4331 pacientes que participaron en ensayos de dosis múltiples, principalmente de esquizofrenia, lo que representa aproximadamente 1698 años-paciente de exposición a partir del 2000-02-05, y (2) 472 pacientes que participaron en ensayos de manía bipolar, lo que representa aproximadamente 133 años-paciente de exposición. Otros 127 pacientes con trastorno bipolar participaron en un estudio de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, lo que representa aproximadamente 74,7 años-paciente de exposición a la ziprasidona. Las condiciones y la duración del tratamiento con la ziprasidona incluyeron estudios abiertos y doble-ciego, estudios con pacientes ambulatorios y hospitalizados, y exposiciones a corto y largo plazo.

Las reacciones adversas que se presentaron durante la exposición se obtuvieron mediante la recopilación de experiencias adversas informadas en forma voluntaria, así como los resultados de los exámenes físicos, los signos vitales, los pesos, los análisis de laboratorio, los ECG y los resultados de los exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias de las reacciones adversas informadas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento de los tipos enumerados. Se consideró que una reacción era emergente del tratamiento si se presentaba por primera vez o si empeoraba mientras se recibía el tratamiento después de la evaluación inicial.

Hallazgos Adversos Observados en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Los siguientes hallazgos se basan en los ensayos de precomercialización controlados con placebo a corto plazo para la esquizofrenia (un grupo de dos ensayos de dosis fija de 6 semanas y dos de 4 semanas) y para la manía bipolar (un grupo de dos ensayos de dosis

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



flexible de 3 semanas) en los que se administró la ziprasidona en dosis que oscilaron entre 10 mg/día a 200 mg/día.

Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo

Las siguientes reacciones adversas fueron las reacciones adversas relacionadas con la administración de la ziprasidona que se observaron con mayor frecuencia (incidencia del $\geq 5\%$) y que no se observaron con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo (la incidencia con la ziprasidona fue de al menos el doble de la incidencia con el placebo):

Ensayos de esquizofrenia (consultar la Tabla 1)

- Somnolencia
- Infección de las vías respiratorias

Ensayos de trastorno bipolar (consultar la Tabla 2)

- Somnolencia
- Síntomas extrapiramidales que incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia $>10\%$ en los ensayos de manía bipolar.
- Mareos que incluyen los términos de las reacciones adversas mareos y sensación de aturdimiento.
- Acatisia
- Visión anormal
- Astenia
- Vómitos

ESQUIZOFRENIA

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Aproximadamente el 4,1% (29/702) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente el 2,2% (6/273) de los tratados con el placebo. La reacción más frecuente asociada con el abandono del tratamiento fue la erupción, incluidos 7 abandonos por erupciones entre los pacientes con la ziprasidona (1%) en comparación con ningún paciente con el placebo.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En la Tabla 1, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento, que se presentaron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas), con predominio de pacientes con esquizofrenia; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y para las cuales la incidencia en los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 1: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo- Esquizofrenia

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 702)	Placebo (N= 273)
Cuerpo en general		
Astenia	5	3
Lesión accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Cardiovascular		
Taquicardia	2	1
Digestivo		
Náuseas	10	7
Estreñimiento	9	8
Dispepsia	8	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	4	2
Anorexia	2	1
Nervioso		
Síntomas extrapiramidales*	14	8
Somnolencia	14	7
Acatisia	8	7
Mareos**	8	6
Respiratorio		
Infección de las vías respiratorias	8	3
Rinitis	4	2
Incremento de la tos	3	1
Piel y anexos		
Erupción	4	3
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	3	2

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonia, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia $>5\%$ en los ensayos de esquizofrenia.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Dependencia a la Dosis de las Reacciones Adversas en los Ensayos Controlados con Placebo, de Dosis Fija y a Corto Plazo

Un análisis de la respuesta a la dosis en el conjunto de datos de 4 estudios de esquizofrenia reveló una relación aparente entre las reacciones adversas y la dosis para las siguientes

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reacciones: astenia, hipotensión postural, anorexia, sequedad bucal, incremento de la salivación, artralgia, ansiedad, mareos, distonía, hipertonía, somnolencia, temblor, rinitis, erupciones y visión anormal.

Síntomas Extrapiramidales (EPS)

La incidencia de los EPS informados (que incluyeron los términos de las reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos) para los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia a corto plazo y controlados con placebo fue del 14% frente al 8% para el placebo. Los datos recopilados en forma objetiva de esos ensayos en la Escala de Calificación Simpson-Angus (para los EPS) y en Escala de Acatisia de Barnes (para la acatisia) no revelaron, en general, diferencias entre la ziprasidona y el placebo.

Distonía

Efectos de clase: pueden presentarse síntomas de distonía y contracciones anormales prolongadas de grupos musculares en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a una opresión de la garganta, disfagia, dificultad respiratoria y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con dosis bajas, se presentan con más frecuencia y con mayor severidad con dosis de medicamentos antipsicóticos de primera generación más altas y de mayor potencia. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en sujetos de sexo masculino y en los grupos de menor edad.

Cambios en los Signos Vitales

La ziprasidona se asocia con la hipotensión ortostática.

Cambios en el ECG

La ziprasidona se asocia con un incremento en el intervalo QTc. En los ensayos de esquizofrenia, la ziprasidona se asoció con un incremento medio en la frecuencia cardíaca de 1,4 pulsaciones por minuto en comparación con una reducción de 0,2 pulsaciones por minuto entre los pacientes tratados con el placebo.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Precomercialización de la Ziprasidona Oral

A continuación se presenta una lista de términos de COSTART que reflejan las reacciones emergentes del tratamiento según se definen en la introducción de la Sección EFECTOS INDESEABLES INFORMADOS por los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia con dosis múltiples >4 mg/día en la base de datos de 3834 pacientes. Se incluyeron todas las

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reacciones informadas, excepto las que ya se habían enumerado en la Tabla 1 o en otra parte del prospecto, los términos de reacciones que eran demasiado generales y que se consideraban como no informativos, las reacciones informadas solamente una vez y que no tenían una probabilidad sustancial de ser potencialmente mortales de forma aguda, las reacciones que forman parte de la enfermedad que se está tratando o que son comunes como reacciones de fondo, y las reacciones que se consideran poco probables de estar relacionadas con el medicamento. Cabe destacar que, a pesar de que las reacciones informadas se presentaron durante el tratamiento con la ziprasidona, no necesariamente fueron causadas por este medicamento.

Las reacciones adversas también se clasifican por sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia descendente de acuerdo con las siguientes definiciones:

Frecuente: reacciones adversas que se presentan en al menos 1/100 pacientes ($\geq 1,0\%$ de los pacientes) (esta lista incluye solamente las que no aparecen en los resultados tabulados de los ensayos controlados con placebo);

Poco frecuente: reacciones adversas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (del 0,1% al 1,0% de los pacientes)

Rara: reacciones adversas que se presentan en $< 1/1000$ pacientes ($< 0,1\%$ de los pacientes).

Cuerpo en General

Frecuente dolor abdominal, síndrome gripal, fiebre, caída accidental, edema facial, escalofríos, reacción de fotosensibilidad, dolor en un costado, hipotermia, accidente en vehículo motorizado

Sistema Cardiovascular

Frecuente taquicardia, hipertensión, hipotensión postural

Poco frecuente bradicardia, angina de pecho, fibrilación auricular

Rara bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama, flebitis, embolia pulmonar, cardiomegalia, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, miocarditis, tromboflebitis

Sistema Digestivo

Frecuente anorexia, vómitos

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente rectorragia, disfagia, edema de lengua

Rara hemorragia gingival, ictericia, retención fecal, incremento de la gamma-glutamyltranspeptidasa, hematemesis, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, leucoplaquia de la boca, depósitos grasos en el hígado, melena

Sistema Endocrino

Rara hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis

Sistema Hematológico y Linfático

Poco frecuente anemia, equimosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia, linfadenopatía

Rara trombocitopenia, anemia hipocrómica, linfocitosis, monocitosis, basofilia, linfedema, policitemia, trombocitemia

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Poco frecuente sed, incremento de las transaminasas, edema periférico, hiperglucemia, incremento de la creatina fosfoquinasa, incremento de la fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia, deshidratación, incremento de la deshidrogenasa láctica, albuminuria, hipocalcemia

Rara incremento del BUN, incremento de la creatinina, hiperlipidemia, hipocolesterolemia, hiperpotasemia, hipocloremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipoproteinemia, reducción de la tolerancia a la glucosa, gota, hipercloremia, hiperuricemia, hipocalcemia, reacción hipoglucémica, hipomagnesemia, cetosis, alcalosis respiratoria

Sistema Musculoesquelético

Frecuente mialgia

Poco frecuente tenosinovitis

Rara miopatía

Sistema Nervioso

Frecuente agitación, síndrome extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía, discinesia, hostilidad, espasmos, parestesia, confusión, vértigo, hipocinesia, hipercinesia, marcha anormal, crisis oculógira, hiperestesia, ataxia, amnesia, rigidez de rueda dentada, delirio, hipotonía, acinesia, disartria, síndrome de abstinencia, síndrome bucogloso, coreoatetosis, diplopía, incoordinación, neuropatía

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente parálisis

Rara mioclono, nistagmo, tortícolis, parestesia circumoral, opistótonos,
incremento de los reflejos, trismo

Sistema Respiratorio

Frecuente disnea

Poco frecuente neumonía, epistaxis

Rara hemoptisis, laringismo

Piel y Anexos

Poco frecuente erupción maculopapular, urticaria, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa,
dermatitis de contacto, erupción vesiculobulosa

Sentidos Especiales

Frecuente dermatitis fúngica

Poco frecuente conjuntivitis, sequedad ocular, tinnitus, blefaritis, cataratas,
fotofobia

Rara hemorragia ocular, defectos del campo visual, queratitis, queratoconjuntivitis

Sistema Urogenital

Poco frecuente impotencia, eyaculación anormal, amenorrea, hematuria, menorragia,
lactancia femenina, poliuria, metrorragia con retención urinaria, disfunción sexual
masculina, anorgasmia, glucosuria

Rara ginecomastia, hemorragia vaginal, nicturia, oliguria, disfunción sexual femenina,
hemorragia uterina

TRASTORNO BIPOLAR

Tratamiento a Corto Plazo de Episodios Maníacos o Mixtos

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos a Corto Plazo Controlados con Placebo

Aproximadamente el 6,5% (18/279) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



adversa, en comparación con aproximadamente el 3,7% (5/136) de los tratados con el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el abandono del tratamiento en los pacientes tratados con la ziprasidona fueron: acatisia, ansiedad, depresión, mareos, distonía, erupción y vómitos, con 2 abandonos para cada una de estas reacciones entre los pacientes tratados con la ziprasidona (1%) en comparación con un paciente tratado con el placebo para la distonía y para la erupción (1%) y ningún paciente tratado con el placebo para el resto de las reacciones adversas.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

En la Tabla 2, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron durante el tratamiento a corto plazo (hasta 3 semanas) de pacientes con manía bipolar; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y cuya incidencia entre los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 2: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo-Episodios Maníacos y Mixtos Asociados con el Trastorno Bipolar

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Cuerpo en general		
Cefalea	18	17
Astenia	6	2
Lesión accidental	4	1
Cardiovascular		
Hipertensión	3	2
Digestivo		
Náuseas	10	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	5	4
Vómitos	5	2

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Incremento de la salivación	4	0
Edema de lengua	3	1
Disfagia	2	0
Musculoesquelético		
Mialgia	2	0
Nervioso		
Somnolencia	31	12
Síntomas extrapiramidales*	31	12
Mareos**	16	7
Acatisia	10	5
Ansiedad	5	4
Hiperestesia	2	1
Trastorno del habla	2	0
Respiratorio		
Faringitis	3	1
Disnea	2	1
Piel y anexos		
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	6	3

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >10% en los ensayos de manía bipolar.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Las exploraciones de las interacciones basadas en el sexo no revelaron diferencias de importancia clínica en la incidencia de las reacciones adversas basadas en este factor demográfico.

Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la administración posterior a la aprobación de la ziprasidona. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Los informes de reacciones adversas que no se enumeraron anteriormente y que se han recibido a partir de la introducción en el mercado incluyen episodios raros de lo siguiente: trastornos cardíacos: taquicardia, torsade de pointes (en presencia de varios factores de confusión); Trastornos del sistema digestivo: hinchazón de la lengua; trastornos mamarios y del sistema reproductor: galactorrea, priapismo; trastornos del sistema nervioso: parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de la serotonina (sola o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía; trastornos psiquiátricos: insomnio, manía/hipomanía; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción alérgica (como la dermatitis alérgica, el angioedema, el edema orofacial y la urticaria), erupción, reacción al

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); trastornos del sistema urogenital: enuresis, incontinencia urinaria; trastornos vasculares: hipotensión postural, síncope.

Nuevas interacciones

Uso concomitante con medicamentos que prolongan el Intervalo QT.

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos medicamentos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida (véase la sección 4.4 - Intervalo QT).

Medicamentos Antiarrítmicos Clases IA y III (véase la sección 4.3 y 4.4 Intervalo QT).

Medicamentos que actúan en el SNC/Alcohol.

Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se

administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol (véase la sección 4.4 Fármacos que actúan en el SNC/Alcohol).

Efectos de la Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos, se demostró que la ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19. La concentración de ziprasidona necesaria para inhibir el CYP2D6 y CYP3A4 in vitro, es por lo menos 1.000 veces mayor que las concentraciones libres que pueden esperarse in vivo.

Dextrometorfano – En consistencia con los resultados in vitro, un estudio en voluntarios sanos demostró que ziprasidona no altera el metabolismo mediado por el CYP2D6 del dextrometorfano a su principal metabolito, el dextrorfano.

Anticonceptivos orales – La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un sustrato del CYP3A4) o de los compuestos que contienen progesterona.

Litio – La coadministración de ziprasidona y litio, no afecta la farmacocinética del litio.

Unión a las proteínas – La ziprasidona se une extensivamente a las proteínas plasmáticas. La unión in vitro de la ziprasidona a las proteínas del plasma, no fue alterada por la warfarina o el propranolol, dos fármacos con fuerte unión a las proteínas, ni la ziprasidona alteró la



unión de esos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones de drogas con la ziprasidona, explicadas por desplazamiento.

Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona

Los datos in vitro y los datos derivados de estudios en animales, sugieren que la ziprasidona puede ser un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Se desconoce la relevancia in vivo para humanos.

El ketoconazol (400 mg / día), un potente inhibidor de CYP3A4, que también inhibe la gp-P, produjo un aumento de aproximadamente 35% en la exposición de ziprasidona (ABC y Cmax). Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y gp-P se relaciona, la coadministración con inductores del CYP3A4 y de gp-P, tales como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan, podría provocar disminución de las concentraciones de ziprasidona. La carbamazepina, un inductor de la CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a la ziprasidona.

La cimetidina, un inhibidor inespecífico del CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos contentivos de aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de la ziprasidona.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como solicita el interesado para el producto de la referencia.

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Modificación de dosificación / grupo etario

Uso de cápsulas de ziprasidona

Para uso oral. Las cápsulas deben tomarse con alimentos y tragarse enteras sin masticar, triturar o abrir de antemano.

Uso en Adultos.

Esquizofrenia y Manía Bipolar.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis inicial recomendada es de 40 mg dos veces al día, ingerida con alimentos (véase la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas). La dosis diaria se puede ajustar subsiguientemente, con base en el estatus clínico del paciente, hasta un máximo de 80 mg dos veces al día. Si está indicada, la dosis máxima recomendada pudiese ser administrada desde el Día 3 del tratamiento.

Uso en Niños.

No se han establecido la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años.

Uso en la Edad Avanzada.

Generalmente no se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (65 años o más).

Uso en la Insuficiencia Renal.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en la Insuficiencia Hepática.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis más bajas. No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo que la ziprasidona se debe usar con precaución en este grupo. (Véase la Sección 5.2.)

Uso en Fumadores.

No se requieren ajustes de dosificación en los pacientes que fuman.”

Dosis olvidada.

La dosis olvidada debe tomarse a la siguiente dosis programada. Las dosis no deben duplicarse.

Nuevas precauciones o advertencias

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

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

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Intervalo QT

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

En las bases de datos de los estudios clínicos previos a la comercialización de la formulación oral, la incidencia de prolongación del intervalo QTc por encima de 500 mseg, fue de 3 en un total de 3.266 pacientes (0,1%) tratados con ziprasidona y de 1 en un total de 538 pacientes (0,2%) que recibieron placebo.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT en más de 500 mseg, incluyendo a los antiarrítmicos de las Clases IA y III, se han visto asociados con la rara manifestación de torsade de pointes, una arritmia que pone en peligro la vida. (Véase la sección 4.3.)

Raras veces se han producido reportes post- comercialización de torsade de pointes, en pacientes con múltiples factores de confusión tomando ziprasidona. No se ha establecido una relación causativa con la ziprasidona.

La ziprasidona se debe usar con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

- Bradicardia,
- Desequilibrio electrolítico.
- Uso concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT.

Alteraciones electrolíticas como la hipopotasemia y la hipomagnesemia aumentan el riesgo de arritmias malignas y deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con ziprasidona. Si se trata a pacientes con enfermedad cardíaca estable, se debe considerar hacer una revisión electrocardiográfica antes de iniciar el tratamiento. El uso concomitante con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicado

Si se observan o se reportan síntomas cardíacos sugestivos de arritmias durante el tratamiento, se debe efectuar una evaluación diagnóstica cardíaca apropiada. Si el intervalo QTc es mayor de 500 mseg, se recomienda suspender el tratamiento (véase la Sección 4.3.)

Tromboembolismo venoso

Se han informado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con ziprasidona y tomarse medidas preventivas.

Hipotensión Ortostática

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La ziprasidona puede inducir hipotensión ortostática asociada con mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el período de dosis inicial, probablemente reflejando sus propiedades antagonistas alfa 1-adrenérgicas. Se informó síncope en el 0,6% de los pacientes tratados con ziprasidona. Ziprasidona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular o afección que predisponga a los pacientes a la hipotensión.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), un complejo potencialmente fatal, ha sido reportado en asociación con fármacos antipsicóticos, incluida la ziprasidona. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM, o presenta una fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se le deben discontinuar todos los medicamentos antipsicóticos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Reacción adversa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) ha sido reportada con la exposición a ziprasidona. DRESS consiste en una combinación de tres o más de las siguientes reacciones cutáneas (tales como erupción o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre, linfadenopatía y una o más complicaciones sistémicas tales como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis, y pericarditis.

Otras reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado con la exposición a ziprasidona.

Reacciones adversas cutáneas graves son algunas veces fatales. Suspenda la ziprasidona si se producen reacciones adversas cutáneas graves.

Disquinesia Tardía

Como ocurre con otros antipsicóticos, existe la posibilidad de que la ziprasidona cause, después de un tratamiento prolongado, disquinesia tardía y otros síntomas extrapiramidales. Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, se debe considerar una disminución de la dosis o la discontinuación de la ziprasidona.

Caídas

Los medicamentos antipsicóticos (incluido ziprasidona) pueden causar somnolencia, hipotensión postural e inestabilidad motora y sensorial, la cual puede llevar a caídas y consecuentemente, fracturas u otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o medicamentos que pueden exacerbar estos efectos, se debe completar una evaluación del riesgo de caída cuando se inicie el tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



antipsicótico; en pacientes con una terapia antipsicótica de larga duración, esta se debe realizar de manera periódica.

Convulsiones

Al igual que para otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Fármacos que Actúan en el SNC/Alcohol

Como los principales efectos de la ziprasidona se producen sobre el SNC, se debe tener precaución cuando sea usada en combinación con otros agentes que actúen a nivel central, incluidos el alcohol y otros fármacos que actúan sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico.

Mortalidad Aumentada en Pacientes de Edad Avanzada con Psicosis Relacionadas con Demencia

Se ha demostrado que los pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia están en mayor riesgo de muerte y/o eventos adversos cerebrovasculares potenciales, en comparación con placebo, cuando se tratan con ciertos fármacos antipsicóticos. La información obtenida en los estudios de ziprasidona en el tratamiento de pacientes con demencia, son insuficientes para llegar a conclusiones sobre si existe o no un mayor riesgo de muerte con la ziprasidona versus placebo en esta población de pacientes. La ziprasidona no está aprobada para el tratamiento de pacientes de edad avanzada con psicosis relacionadas con demencia.

Priapismo

Con la utilización de antipsicóticos, incluido ziprasidona se han reportado casos de priapismo. Como sucede con otros medicamentos psicotrópicos, esta reacción adversa no parece depender de la dosis ni estar relacionada con la duración del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Como ocurre con otros medicamentos que antagonizan los receptores D2 de dopamina, la ziprasidona puede elevar las concentraciones de prolactina. Alteraciones como galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia se han reportado con componentes que elevan la prolactina. La hiperprolactinemia de larga duración puede conllevar, cuando está asociada con hipogonadismo, a disminución de la densidad ósea.

Presión Arterial

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir mareos, taquicardia, hipertensión o hipotensión postural después de la administración intramuscular de Ziprasidona. Se debe tener precaución, particularmente en pacientes ambulatorios.

Suicidio

La posibilidad de ideación suicida o intento de suicidio es inherente a enfermedades psicóticas o trastorno bipolar. La estrecha supervisión de pacientes de alto riesgo deberá estar asociada a la terapia con el medicamento. Las formulaciones de ziprasidona deberán contener la cantidad de cápsulas consistentes con una adecuada terapia del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosificación.

Riesgo de disfunción urinaria (incontinencia / retención).

Riesgo de apnea obstructiva del sueño.

Riesgo de sonambulismo y trastornos relacionados.

Información sobre excipientes

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

Nuevas Reacciones Adversas

Experiencia en Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los ensayos clínicos de la ziprasidona oral incluyeron aproximadamente a 5700 pacientes y/o sujetos normales expuestos a una o más dosis de la ziprasidona. De los 5700, >4800 eran pacientes que participaron en ensayos de eficacia con dosis múltiples y sus experiencias correspondían a aproximadamente 1831 años-paciente. Entre estos pacientes, se incluyen los siguientes: (1) 4331 pacientes que participaron en ensayos de dosis múltiples, principalmente de esquizofrenia, lo que representa aproximadamente 1698 años-paciente de exposición a partir del 2000-02-05, y (2) 472 pacientes que participaron en ensayos de manía bipolar, lo que representa aproximadamente 133 años-paciente de exposición. Otros 127 pacientes con trastorno bipolar participaron en un estudio de tratamiento de mantenimiento a largo plazo, lo que representa aproximadamente 74,7 años-paciente de exposición a la

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



ziprasidona. Las condiciones y la duración del tratamiento con la ziprasidona incluyeron estudios abiertos y doble-ciego, estudios con pacientes ambulatorios y hospitalizados, y exposiciones a corto y largo plazo.

Las reacciones adversas que se presentaron durante la exposición se obtuvieron mediante la recopilación de experiencias adversas informadas en forma voluntaria, así como los resultados de los exámenes físicos, los signos vitales, los pesos, los análisis de laboratorio, los ECG y los resultados de los exámenes oftalmológicos.

Las frecuencias de las reacciones adversas informadas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa emergente del tratamiento de los tipos enumerados. Se consideró que una reacción era emergente del tratamiento si se presentaba por primera vez o si empeoraba mientras se recibía el tratamiento después de la evaluación inicial.

Hallazgos Adversos Observados en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Los siguientes hallazgos se basan en los ensayos de precomercialización controlados con placebo a corto plazo para la esquizofrenia (un grupo de dos ensayos de dosis fija de 6 semanas y dos de 4 semanas) y para la manía bipolar (un grupo de dos ensayos de dosis flexible de 3 semanas) en los que se administró la ziprasidona en dosis que oscilaron entre 10 mg/día a 200 mg/día.

Reacciones Adversas Observadas con Mayor Frecuencia en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo

Las siguientes reacciones adversas fueron las reacciones adversas relacionadas con la administración de la ziprasidona que se observaron con mayor frecuencia (incidencia del $\geq 5\%$) y que no se observaron con una incidencia equivalente entre los pacientes tratados con el placebo (la incidencia con la ziprasidona fue de al menos el doble de la incidencia con el placebo):

Ensayos de esquizofrenia (consultar la Tabla 1)

- Somnolencia
- Infección de las vías respiratorias

Ensayos de trastorno bipolar (consultar la Tabla 2)

- Somnolencia
- Síntomas extrapiramidales que incluyen los siguientes términos de reacciones

adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia $>10\%$ en los ensayos de manía bipolar.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Mareos que incluyen los términos de las reacciones adversas mareos y sensación de aturdimiento.
- Acatisia
- Visión anormal
- Astenia
- Vómitos

ESQUIZOFRENIA

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo de la Ziprasidona Oral

Aproximadamente el 4,1% (29/702) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente el 2,2% (6/273) de los tratados con el placebo. La reacción más frecuente asociada con el abandono del tratamiento fue la erupción, incluidos 7 abandonos por erupciones entre los pacientes con la ziprasidona (1%) en comparación con ningún paciente con el placebo.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

En la Tabla 1, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento, que se presentaron durante el tratamiento agudo (hasta 6 semanas), con predominio de pacientes con esquizofrenia; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y para las cuales la incidencia en los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 1: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo- Esquizofrenia



Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 702)	Placebo (N= 273)
Cuerpo en general		
Astenia	5	3
Lesión accidental	4	2
Dolor de pecho	3	2
Cardiovascular		
Taquicardia	2	1
Digestivo		
Náuseas	10	7
Estreñimiento	9	8
Dispepsia	8	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	4	2
Anorexia	2	1
Nervioso		
Síntomas extrapiramidales*	14	8
Somnolencia	14	7
Acatisia	8	7
Mareos**	8	6
Respiratorio		
Infección de las vías respiratorias	8	3
Rinitis	4	2
Incremento de la tos	3	1
Piel y anexos		
Erupción	4	3
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	3	2

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >5% en los ensayos de esquizofrenia.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Dependencia a la Dosis de las Reacciones Adversas en los Ensayos Controlados con Placebo, de Dosis Fija y a Corto Plazo

Un análisis de la respuesta a la dosis en el conjunto de datos de 4 estudios de esquizofrenia reveló una relación aparente entre las reacciones adversas y la dosis para las siguientes reacciones: astenia, hipotensión postural, anorexia, sequedad bucal, incremento de la salivación, artralgia, ansiedad, mareos, distonía, hipertonia, somnolencia, temblor, rinitis, erupciones y visión anormal.

Síntomas Extrapiramidales (EPS)

La incidencia de los EPS informados (que incluyeron los términos de las reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonia, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos) para los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia a corto plazo y controlados con placebo fue del 14% frente al 8% para el placebo. Los datos recopilados en forma objetiva de esos ensayos en la Escala de Calificación Simpson-Angus (para los EPS) y en Escala de Acatisia de

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Barnes (para la acatisia) no revelaron, en general, diferencias entre la ziprasidona y el placebo.

Distonía

Efectos de clase: pueden presentarse síntomas de distonía y contracciones anormales prolongadas de grupos musculares en individuos susceptibles durante los primeros días del tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa a una opresión de la garganta, disfagia, dificultad respiratoria y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden presentarse con dosis bajas, se presentan con más frecuencia y con mayor severidad con dosis de medicamentos antipsicóticos de primera generación más altas y de mayor potencia. Se observa un riesgo elevado de distonía aguda en sujetos de sexo masculino y en los grupos de menor edad.

Cambios en los Signos Vitales

La ziprasidona se asocia con la hipotensión ortostática.

Cambios en el ECG

La ziprasidona se asocia con un incremento en el intervalo QTc. En los ensayos de esquizofrenia, la ziprasidona se asoció con un incremento medio en la frecuencia cardiaca de 1,4 pulsaciones por minuto en comparación con una reducción de 0,2 pulsaciones por minuto entre los pacientes tratados con el placebo.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Precomercialización de la Ziprasidona Oral

A continuación se presenta una lista de términos de COSTART que reflejan las reacciones emergentes del tratamiento según se definen en la introducción de la Sección EFECTOS INDESEABLES INFORMADOS por los pacientes tratados con la ziprasidona en los ensayos de esquizofrenia con dosis múltiples >4 mg/día en la base de datos de 3834 pacientes. Se incluyeron todas las reacciones informadas, excepto las que ya se habían enumerado en la Tabla 1 o en otra parte del prospecto, los términos de reacciones que eran demasiado generales y que se consideraban como no informativos, las reacciones informadas solamente una vez y que no tenían una probabilidad sustancial de ser potencialmente mortales de forma aguda, las reacciones que forman parte de la enfermedad que se está tratando o que son comunes como reacciones de fondo, y las reacciones que se consideran poco probables de estar relacionadas con el medicamento. Cabe destacar que, a pesar de que las reacciones informadas se presentaron durante el tratamiento con la ziprasidona, no necesariamente fueron causadas por este medicamento.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas también se clasifican por sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia descendente de acuerdo con las siguientes definiciones:

Frecuente: reacciones adversas que se presentan en al menos 1/100 pacientes ($\geq 1,0\%$ de los pacientes) (esta lista incluye solamente las que no aparecen en los resultados tabulados de los ensayos controlados con placebo);

Poco frecuente: reacciones adversas que se presentan en 1/100 a 1/1000 pacientes (del 0,1% al 1,0% de los pacientes)

Rara: reacciones adversas que se presentan en $< 1/1000$ pacientes ($< 0,1\%$ de los pacientes).

Cuerpo en General

Frecuente dolor abdominal, síndrome gripal, fiebre, caída accidental, edema facial, escalofríos, reacción de fotosensibilidad, dolor en un costado, hipotermia, accidente en vehículo motorizado

Sistema Cardiovascular

Frecuente taquicardia, hipertensión, hipotensión postural

Poco frecuente bradicardia, angina de pecho, fibrilación auricular

Rara bloqueo AV de primer grado, bloqueo de rama, flebitis, embolia pulmonar, cardiomegalia, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, tromboflebitis profunda, miocarditis, tromboflebitis

Sistema Digestivo

Frecuente anorexia, vómitos

Poco frecuente rectorragia, disfagia, edema de lengua

Rara hemorragia gingival, ictericia, retención fecal, incremento de la gamma-glutamyltranspeptidasa, hematemesis, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, leucoplaquia de la boca, depósitos grasos en el hígado, melena

Sistema Endocrino

Rara hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis



Sistema Hematológico y Linfático

Poco frecuente anemia, equimosis, leucocitosis, leucopenia, eosinofilia, linfadenopatía

Rara trombocitopenia, anemia hipocrómica, linfocitosis, monocitosis, basofilia, linfedema, policitemia, trombocitemia

Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición

Poco frecuente sed, incremento de las transaminasas, edema periférico, hiperglucemia, incremento de la creatina fosfocinasa, incremento de la fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia, deshidratación, incremento de la deshidrogenasa láctica, albuminuria, hipocalcemia

Rara incremento del BUN, incremento de la creatinina, hiperlipidemia, hipocolesterolemia, hiperpotasemia, hipocloremia, hipoglucemia, hiponatremia, hipoproteinemia, reducción de la tolerancia a la glucosa, gota, hipercloremia, hiperuricemia, hipocalcemia, reacción hipoglucémica, hipomagnesemia, cetosis, alcalosis respiratoria

Sistema Musculoesquelético

Frecuente mialgia

Poco frecuente tenosinovitis

Rara miopatía

Sistema Nervioso

Frecuente agitación, síndrome extrapiramidal, temblor, distonía, hipertonía, discinesia, hostilidad, espasmos, parestesia, confusión, vértigo, hipocinesia, hipercinesia, marcha anormal, crisis oculógira, hiperestesia, ataxia, amnesia, rigidez de rueda dentada, delirio, hipotonía, acinesia, disartria, síndrome de abstinencia, síndrome bucogloso, coreoatetosis, diplopía, incoordinación, neuropatía

Poco frecuente parálisis

Rara mioclono, nistagmo, tortícolis, parestesia circumoral, opistótonos, incremento de los reflejos, trismo

Sistema Respiratorio

Frecuente disnea

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuente neumonía, epistaxis

Rara hemoptisis, laringismo

Piel y Anexos

Poco frecuente erupción maculopapular, urticaria, alopecia, eccema, dermatitis exfoliativa, dermatitis de contacto, erupción vesiculobulosa

Sentidos Especiales

Frecuente dermatitis fúngica

Poco frecuente conjuntivitis, sequedad ocular, tinnitus, blefaritis, cataratas, fotofobia

Rara hemorragia ocular, defectos del campo visual, queratitis, queratoconjuntivitis

Sistema Urogenital

Poco frecuente impotencia, eyaculación anormal, amenorrea, hematuria, menorragia, lactancia femenina, poliuria, metrorragia con retención urinaria, disfunción sexual masculina, anorgasmia, glucosuria

Rara ginecomastia, hemorragia vaginal, nicturia, oliguria, disfunción sexual femenina, hemorragia uterina

TRASTORNO BIPOLAR

Tratamiento a Corto Plazo de Episodios Maníacos o Mixtos

Reacciones Adversas Asociadas con la Interrupción del Tratamiento en los Ensayos a Corto Plazo Controlados con Placebo

Aproximadamente el 6,5% (18/279) de los pacientes tratados con la ziprasidona en estudios a corto plazo controlados con placebo interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con aproximadamente el 3,7% (5/136) de los tratados con el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con el abandono del tratamiento en los pacientes tratados con la ziprasidona fueron: acatisia, ansiedad, depresión, mareos, distonía, erupción y vómitos, con 2 abandonos para cada una de estas reacciones entre los pacientes tratados con la ziprasidona (1%) en comparación con un paciente tratado con el placebo para la

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



distonía y para la erupción (1%) y ningún paciente tratado con el placebo para el resto de las reacciones adversas.

Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia del $\geq 2\%$ entre los Pacientes Tratados con la Ziprasidona en los Ensayos a Corto Plazo, Orales y Controlados con Placebo

En la Tabla 2, se enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de las reacciones adversas emergentes del tratamiento que se presentaron durante el tratamiento a corto plazo (hasta 3 semanas) de pacientes con manía bipolar; solamente se incluyeron las reacciones que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con la ziprasidona y cuya incidencia entre los pacientes tratados con la ziprasidona fue mayor que la incidencia en los pacientes tratados con el placebo.

Tabla 2: Incidencia de las Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento en Ensayos Controlados con Placebo, Orales y a Corto Plazo-Episodios Maníacos y Mixtos Asociados con el Trastorno Bipolar

Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Cuerpo en general		
Cefalea	18	17
Astenia	6	2
Lesión accidental	4	1
Cardiovascular		
Hipertensión	3	2
Digestivo		
Náuseas	10	7
Diarrea	5	4
Sequedad bucal	5	4
Vómitos	5	2

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Sistema Corporal/Reacción Adversa	Porcentaje de Pacientes que Informaron Reacciones	
	Ziprasidona (N= 279)	Placebo (N= 136)
Incremento de la salivación	4	0
Edema de lengua	3	1
Disfagia	2	0
Musculoesquelético		
Mialgia	2	0
Nervioso		
Somnolencia	31	12
Síntomas extrapiramidales*	31	12
Mareos**	16	7
Acatisia	10	5
Ansiedad	5	4
Hiperestesia	2	1
Trastorno del habla	2	0
Respiratorio		
Faringitis	3	1
Disnea	2	1
Piel y anexos		
Dermatitis fúngica	2	1
Sentidos especiales		
Visión anormal	6	3

* Los síntomas extrapiramidales incluyen los siguientes términos de reacciones adversas: síndrome extrapiramidal, hipertonía, distonía, discinesia, hipocinesia, temblor, parálisis y espasmos. Ninguna de estas reacciones adversas se presentó en forma individual con una incidencia >10% en los ensayos de manía bipolar.

** Los mareos incluyen los términos de reacciones adversas de mareos y sensación de aturdimiento.

Las exploraciones de las interacciones basadas en el sexo no revelaron diferencias de importancia clínica en la incidencia de las reacciones adversas basadas en este factor demográfico.

Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la administración posterior a la aprobación de la ziprasidona. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Los informes de reacciones adversas que no se enumeraron anteriormente y que se han recibido a partir de la introducción en el mercado incluyen episodios raros de lo siguiente: trastornos cardíacos: taquicardia, torsade de pointes (en presencia de varios factores de confusión); Trastornos del sistema digestivo: hinchazón de la lengua; trastornos mamarios y del sistema reproductor: galactorrea, priapismo; trastornos del sistema nervioso: parálisis facial, síndrome neuroléptico maligno, síndrome de la serotonina (sola o en combinación con medicamentos serotoninérgicos), discinesia tardía; trastornos psiquiátricos: insomnio, manía/hipomanía; trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: reacción alérgica

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(como la dermatitis alérgica, el angioedema, el edema orofacial y la urticaria), erupción, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS); trastornos del sistema urogenital: enuresis, incontinencia urinaria; trastornos vasculares: hipotensión postural, síncope.

Nuevas interacciones

Uso concomitante con medicamentos que prolongan el Intervalo QT.

No se han realizado estudios farmacocinéticos ni farmacodinámicos con ziprasidona y otros medicamentos que prolongan el intervalo QT. No se puede descartar un efecto aditivo de ziprasidona y estos medicamentos, por lo que no debe administrarse ziprasidona con medicamentos que prolongan el intervalo QT como antiarrítmicos de Clase IA y III, trióxido de arsénico, halofantrina, acetato de levometadilo, mesoridazina, tioridazina, pimozida, esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, mesilato de dolasetrón, mefloquina, sertindol o cisaprida (véase la sección 4.4 - Intervalo QT).

Medicamentos Antiarrítmicos Clases IA y III (véase la sección 4.3 y 4.4 Intervalo QT).

Medicamentos que actúan en el SNC/Alcohol.

Teniendo en cuenta los principales efectos de ziprasidona, se debería tener precaución cuando se administre en asociación con otros medicamentos de acción central y alcohol (véase la sección 4.4 Fármacos que actúan en el SNC/Alcohol).

Efectos de la Ziprasidona sobre Otros Fármacos

Usando microsomas hepáticos humanos, se demostró que la ziprasidona no tiene efectos inhibitorios sobre el CYP1A2, CYP2C9 o CYP2C19. La concentración de ziprasidona necesaria para inhibir el CYP2D6 y CYP3A4 in vitro, es por lo menos 1.000 veces mayor que las concentraciones libres que pueden esperarse in vivo.

Dextrometorfano – En consistencia con los resultados in vitro, un estudio en voluntarios sanos demostró que ziprasidona no altera el metabolismo mediado por el CYP2D6 del dextrometorfano a su principal metabolito, el dextrorfano.

Anticonceptivos orales – La administración de ziprasidona no resulta en ningún cambio significativo en la farmacocinética de los estrógenos (etinilestradiol, un sustrato del CYP3A4) o de los compuestos que contienen progesterona.

Litio – La coadministración de ziprasidona y litio, no afecta la farmacocinética del litio.



Unión a las proteínas – La ziprasidona se une extensivamente a las proteínas plasmáticas. La unión in vitro de la ziprasidona a las proteínas del plasma, no fue alterada por la warfarina o el propranolol, dos fármacos con fuerte unión a las proteínas, ni la ziprasidona alteró la unión de esos fármacos en el plasma humano. Por lo tanto, es improbable que se produzcan interacciones de drogas con la ziprasidona, explicadas por desplazamiento.

Efectos de Otros Fármacos sobre la Ziprasidona

Los datos in vitro y los datos derivados de estudios en animales, sugieren que la ziprasidona puede ser un sustrato de la glicoproteína P (gp-P). Se desconoce la relevancia in vivo para humanos.

El ketoconazol (400 mg / día), un potente inhibidor de CYP3A4, que también inhibe la gp-P, produjo un aumento de aproximadamente 35% en la exposición de ziprasidona (ABC y C_{max}). Debido a que la ziprasidona es un sustrato de CYP3A4 y la inducción de CYP3A4 y gp-P se relaciona, la coadministración con inductores del CYP3A4 y de gp-P, tales como la carbamazepina, la rifampicina y la hierba de San Juan, podría provocar disminución de las concentraciones de ziprasidona. La carbamazepina, un inductor de la CYP3A4, en dosis de 200 mg dos veces al día, produjo una disminución del 36% en la exposición a la ziprasidona.

La cimetidina, un inhibidor inespecífico del CYP, no afectó significativamente la farmacocinética de ziprasidona.

Antiácidos – Dosis múltiples de antiácidos contentivos de aluminio y magnesio, no afectaron la farmacocinética de la ziprasidona.

Adicionalmente, la Sala recomienda retirar del inserto y de la información para prescribir en el ítem de posología las siguientes frases, dado que no corresponden al ítem de posología y representan una modificación de la indicación.

Esquizofrenia: La ziprasidona está indicada para el manejo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos para el mantenimiento de la mejoría clínica y la prevención de recaídas durante el tratamiento continuo.

Manía Bipolar: La ziprasidona está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar, con o sin características psicóticas.

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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



**3.1.9.4 JANUMET®
JANUMET® 50/1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 19992192 / 19980565

Radicado : 20201156393 / 20211134506
20201156389 / 20211135753

Fecha : 12/07/2021

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

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Sitagliptina Base + 850 mg de Clorhidrato de Metformina
- Cada tableta contiene 50 mg de Sitagliptina Base + 1000 mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

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 siguen en tratamiento con metformina o sitagliptina sola, o en pacientes que ya están siendo tratados con una combinación de sitagliptina y metformina.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Daño renal severo (tfge <30 ml/min/1.73m2).
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet®.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con coma o sin éste.
5. Falla cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® debe discontinuarse temporalmente en pacientes que están siendo sometidos a estudios radiológicos que implican la administración intravascular de materiales de contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Advertencias y precauciones

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Janumet® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis.

Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, janumet® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Monitoreo de la 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. Janumet® está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una tfge <30ml/min/1,73m2.

Antes del inicio de la terapia con janumet® y al menos una vez al año, se debe evaluar la función renal. 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 janumet® si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con sulfonilúrea o con insulina: como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea.. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con insulina: 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 pparγ (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.

Reacciones de hipersensibilidad: existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de janumet®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo el síndrome de stevens-johnson. Debido a que las reacciones son

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si una reacción de hipersensibilidad es sospechosa, descontinúe janumet®, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampolloso: se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores dpp-4 que 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 janumet®. Si se sospecha penfigoide ampolloso, janumet® deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con janumet® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), disminución del ph sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 µg/ml.

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. 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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

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 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.

Hipoglucemia: 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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 β -adrenérgicos.

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) ≥ 30 a $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ 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 janumet® 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.

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 janumet®, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: se debe suspender temporalmente el uso de janumet® en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable.

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 janumet®.

Disfunción hepática: puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, janumet® debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 descontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet®, 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 janumet® 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 janumet® 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 janumet® y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de janumet® una vez resuelto el episodio agudo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003636 y 2021007302 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 numeral 3.1.9.20. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 05-2017a Revisión Mayo de 2020
- Información para Prescribir Versión 05-2017a Revisión Mayo de 2020

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET® se debe individualizar sobre la base del régimen actual del paciente, eficacia y tolerabilidad mientras no exceda la dosis diaria máxima recomendada de 100 mg de sitagliptina.

En general, JANUMET® se debe administrar dos veces al día con las comidas, con un aumento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (GI) debido a la metformina.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de JANUMET® se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® se debe administrar dos veces al día con las comidas. JANUMET® tabletas recubiertas está disponible en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:

Para pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de JANUMET® es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con sitagliptina:

Para pacientes controlados inadecuadamente que reciben terapia solo con sitagliptina, la dosis inicial total diaria recomendada de JANUMET® es de 100 mg de sitagliptina y 1000 mg de clorhidrato de metformina. La dosis de metformina se puede ajustar hasta alcanzar el control de la glicemia.

Debe considerarse el aumento gradual de la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados a la metformina. Los pacientes que siguen monoterapia con sitagliptina en dosis ajustada debido a daño renal no se deben cambiar a JANUMET® (ver CONTRAINDICACIONES).

Pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina:

En el caso de pacientes que se cambian de la coadministración de sitagliptina y metformina, se puede iniciar la dosis con JANUMET® en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o una sulfonilúrea:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La dosis usual de inicio de JANUMET® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg diarios totales. Para determinar la dosis de partida del componente metformina, tanto el control del nivel glucémico del paciente como la dosis actual (si existe) de metformina deben ser considerados. Se deben considerar aumentos de dosificación gradual para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes en tratamiento o iniciados con una sulfonilúrea pueden requerir dosis de sulfonilúrea más bajas para reducir el riesgo de hipoglucemia inducida por sulfonilúrea (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o un agonista PPAR γ (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con dos de los siguientes tres agentes antihiper glucémicos: sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de JANUMET® debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida de metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de metformina debería ser considerada. Se debe considerar el aumento gradual en la dosis para reducir los efectos adversos gastrointestinales (GI) asociados con metformina. Los pacientes actualmente en terapia con Insulina o iniciando terapia con Insulina pueden requerir dosis más bajas de Insulina para reducir el riesgo de hipoglicemia (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

No se han realizado estudios que analicen de manera específica la seguridad y eficacia de JANUMET® en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET®. Cualquier modificación en la terapia de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y monitorearse adecuadamente, puesto que pueden ocurrir variaciones en el control glucémico.

Recomendaciones para el uso en daño renal: Evaluar la función renal antes de iniciar JANUMET® y periódicamente después.

JANUMET® está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30mL/min/1,73m² (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

JANUMET® no se recomienda en pacientes con una TFGe $\geq$ 30mL/min/1,73m² y <45mL/min/1,73m² porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto JANUMET® de combinación fija.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste iodado:

Descontinuar JANUMET® en el momento o antes de un procedimiento de contraste iodado en pacientes con una TFGe ≥ 30 a $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o falla cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste iodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de escaneo; reinicie JANUMET® si la función renal es aceptable (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Nuevas precauciones o advertencias

JANUMET® no debe administrarse en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver EFECTOS COLATERALES). Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, JANUMET® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser descontinuados.

Monitoreo de la 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. JANUMET® está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Clorhidrato de Metformina, acidosis láctica).

Antes del inicio de la terapia con JANUMET® y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal. En pacientes en los que se anticipa el desarrollo de disfunción renal se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, y se debe descontinuar la administración de JANUMET® si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihiper glucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. (Ver EFECTOS ADVERSOS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia inducido por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Fosfato de sitagliptina

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hipoglicemia en combinación con una sulfonilúrea o con Insulina: En ensayos clínicos de sitagliptina como monoterapia y sitagliptina como parte de la terapia combinada con agentes que no se conoce que causen hipoglicemia (p. ej. metformina o un agonista PPAR γ (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 antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglicemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea (ver EFECTOS ADVERSOS). Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por la sulfonilúrea o insulina, una dosis más baja de sulfonilúrea o insulina puede ser considerada (ver DOSIS Y ADMINISTRACION).

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones de piel exfoliativas incluyendo 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. El inicio de estas reacciones ocurrieron dentro de los 3 primeros meses después del inicio del tratamiento con sitagliptina, y algunos reportes ocurrieron después de la primera dosis. Si se sospecha de una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUMET®, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes. (Ver CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS, Experiencia post- mercadeo).

Penfigoide ampuloso: Se han reportado casos postmercadeo de penfigoide ampuloso con el uso de inhibidores DPP-4 que 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 JANUMET®. Si se sospecha penfigoide ampuloso, JANUMET® deberá ser descontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

Clorhidrato de Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria, la cual puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con JANUMET® (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina); cuando ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, tales como diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión e hipoxemia tisulares significativas. La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/L), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un aumento del intervalo aniónico, y un aumento de la proporción de lactato/piruvato. Cuando la metformina está involucrada como causa de la acidosis láctica, se encuentran generalmente niveles de metformina en plasma >5 μ g/mL.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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. (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Recomendaciones para el uso en daño renal). 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 (ver USO EN PACIENTES EN EDAD AVANZADA, Clorhidrato de Metformina). 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 enfermedad hepática. 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 descontinuar la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

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

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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 (ver CONTRAINDICACIONES).

Hipoglucemia: 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 β - adrenérgicos.

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 (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Clorhidrato de metformina) deben ser utilizados con precaución.

Estudios radiológicos que involucran el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urograma 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 (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (TFGe) ≥ 30 a < 60 mL/min/1,73m², en pacientes con antecedentes de daño hepático, alcoholismo o falla cardíaca, o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra- arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o antes de éste, y suspenderla durante las 48 horas posteriores al

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



procedimiento y reiniciarse sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es aceptable (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la falla cardiaca 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 JANUMET®, el fármaco debe ser descontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET® en caso de cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta limitada de alimentos y fluidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya restablecido y la función renal se haya evaluado como aceptable (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

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 JANUMET®.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET® debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

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 descontinuar la metformina o con un suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET®, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente.

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 JANUMET® 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.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET® 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 JANUMET® y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET® una vez resuelto el episodio agudo.

Nuevas Reacciones Adversas

En ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la combinación de sitagliptina y metformina fue generalmente bien tolerada. La incidencia general de los efectos adversos informados en pacientes que estaban recibiendo la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la informada con pacientes que estaban recibiendo la combinación de placebo y metformina.

Terapia combinada con Sitagliptina y Metformina: Terapia Inicial:

En un estudio factorial de 24 semanas controlado con placebo de una terapia inicial con sitagliptina 50mg dos veces al día en combinación con metformina 500 o 1000 mg dos veces al día, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo) son mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1 Terapia inicial con combinación de Sitagliptina y Metformina Reacciones adversas relacionadas al medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes recibiendo terapia combinada (y mayor que en pacientes recibiendo placebo)[†]				
	Número de pacientes (%)			
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. * Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372
Diarrea	2 (1.1)	0 (0.0)	12 (3.3)	13 (3.5)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (2.5)	8 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Flatulencia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
Vómito	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.1)
Cefalea	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (1.1)	5 (1.3)
Hipoglucemia	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (0.5)	4 (1.1)

* población en intención de tratar

^{††} Datos reunidos para pacientes dando la dosis más baja y más alta de metformina.

Adición de la terapia combinada a la Metformina:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina adicionada al tratamiento en curso con metformina, 464 pacientes que recibían metformina fueron tratados con 100 mg de sitagliptina una vez al día, y 237 pacientes recibieron placebo con metformina. El único evento adverso relacionado con el fármaco que se informó que había ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ y mayor que placebo en pacientes que recibían sitagliptina y metformina fue náusea (100 mg de sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina, 0.4%).

Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales:

En estudios controlados con placebo en terapia combinada con sitagliptina y metformina, la incidencia de la hipoglicemia (sin tener en cuenta la evaluación de causalidad realizada por el investigador) reportada en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a la reportada por pacientes tratados con metformina y placebo. Las incidencias de eventos adversos gastrointestinales pre-especificados en pacientes tratados con la combinación de sitagliptina y metformina fue similar a aquellas reportadas para pacientes tratados con metformina sola. Ver tabla 2.

Tabla 2 Hipoglicemia y Experiencias adversas gastrointestinales pre-especificadas (Sin tener en cuenta la evaluación del investigador de la causalidad) en pacientes que reciben terapia combinada[†]						
	Número of Pacientes (%)				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial					
	Placebo N = 176	Sitagliptina 100 mg q.d. N = 179	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††} N = 364	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. ^{††} N = 372	Placebo y Metformina ≥ 1500 mg diario N = 237	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥ 1500 mg diario N = 464
Hipoglicemia	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.8)	6 (1.6)	5 (2.1)	6 (1.3)
Diarrea	7 (4.0)	5 (2.8)	28 (7.7)	28 (7.5)	6 (2.5)	11 (2.4)
Náusea	2 (1.1)	2 (1.1)	20 (5.5)	18 (4.8)	2 (0.8)	6 (1.3)
Vómito	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.5)	8 (2.1)	2 (0.8)	5 (1.1)
Dolor abdominal ^{††}	4 (2.3)	6 (3.4)	14 (3.8)	11 (3.0)	9 (3.8)	10 (2.2)

[†]En el estudio de terapia inicial, el malestar abdominal fue incluido como dolor abdominal

^{††}Datos colectados para pacientes a quienes se les administraron las dosis inferiores y superiores de metformina

En todos los estudios, las experiencias adversas de hipoglicemia fueron basadas en todos los reportes de hipoglicemia sintomática; una medida concurrente de glucosa no fue requerida.

Sitagliptina en combinación con Metformina y una Sulfonilúrea:

En un estudio controlado con placebo por 24 semanas de sitagliptina 100mg al día adicionada a un tratamiento en curso de glimepirida ≥ 4 mg diariamente y metformina ≥ 1500 mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente que en pacientes



tratados con placebo (N=113) fueron hipoglicemia (sitagliptina, 13.8%; placebo, 0.9%) y constipación (1.7%, 0.0%)

Sitagliptina en combinación con Metformina y un agonista PPAR γ :

En un estudio controlado con placebo de sitagliptina 100mg diarios adicionado a un tratamiento de combinación que está puesto en marcha con metformina y rosiglitazona, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas a través del primer intervalo en la semana 18 en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N=170) y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo (N=92) fueron: dolor de cabeza (sitagliptina, 2.4%, placebo, 0.0%), diarrea (1.8%, 1.1%), náusea (1.2%, 1.1%) hipoglicemia (1.2%, 0.0%) y vómito (1.2%, 0.0%). Hasta la semana 54, las reacciones adversas reportadas en $\geq 1\%$ de pacientes tratados con sitagliptina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo fueron: dolor de cabeza (2.4%, 0.0%), hipoglicemia (2.4%, 0.0%), infección del tracto respiratorio superior (1.8%, 0.0%), náusea (1.2%, 1.1%), tos (1.2, 0.0%) infección fúngica en la piel (1.2%, 0.0%), edema periférico (1.2%, 0.0%), y vómito (1.2%, 0.0%).

Sitagliptina en Combinación con Metformina e Insulina:

En un estudio controlado con placebo de 24 semanas de sitagliptina 100 mg adicionada al tratamiento con metformina ≥ 1500 mg diarios e Insulina a una dosis estable, la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con sitagliptina (N=229) y más comúnmente que en los pacientes tratados con placebo (N=233) fue hipoglicemia (sitagliptina, 10.9%; placebo, 5.2%). En otro estudio de 24 semanas de pacientes que recibieron sitagliptina como una terapia adicional mientras eran sometidos a intensificación de la insulina (con o sin metformina), la única reacción adversa relacionada con el medicamento reportada en $\geq 1\%$ en pacientes tratados con sitagliptina y metformina y con mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo y metformina fue vómito (sitagliptina y metformina, 1.1%; placebo y metformina 0.4%).

Pancreatitis:

En un análisis de un pool de 19 estudios clínicos doble ciego que incluyó datos de 10,246 pacientes aleatorizados para recibir sitagliptina 100 mg/día (N=5429) o el correspondiente control (activo o placebo) (N=4817), la incidencia de eventos de pancreatitis aguda no adjudicados fue 0.1 por cada 100 pacientes-años en cada grupo (4 pacientes con un evento en 4708 pacientes-años para sitagliptina) y 4 pacientes con un evento en 3942 pacientes-años para control). Ver también Estudio de Seguridad Cardiovascular TECOS (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pancreatitis).

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas reportadas con Sitagliptina:

No hubo reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas que hayan ocurrido con una incidencia de $\geq 1\%$ en pacientes que hayan recibido sitagliptina.

Reacciones Adversas reportadas con Metformina:

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea, náuseas/vómito, flatulencia, astenia, indigestión, incomodidad abdominal, y dolor de cabeza.

Estudio de seguridad Cardiovascular TECOS

El estudio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) incluyó 7.332 pacientes tratados con sitagliptina 100 mg al día (o 50 mg al día si la línea base estimada de tasa de filtración glomerular –eGFR– fue ≥ 30 y < 50 mL/min/1,73m²) y 7.339 pacientes tratados con placebo en la población objetivo del tratamiento. Ambos tratamientos fueron añadidos a los estándares regionales para el cuidado habitual de grupos para los factores de riesgo HbA1c y cardiovascular. La población del estudio incluyó un total de 2.004 pacientes ≥ 75 años de edad (970 tratados con sitagliptina y 1.034 tratados con placebo). La incidencia general de eventos adversos serios en los pacientes que recibieron sitagliptina fue similar al de los pacientes que recibieron placebo. La evaluación de las complicaciones pre-especificadas relacionadas con la diabetes reveló una incidencia similar entre los grupos que incluyen infecciones (18,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 17,7% de los pacientes tratados con placebo) e insuficiencia renal (1,4% de los pacientes tratados con sitagliptina y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo). El perfil de eventos adversos en pacientes ≥ 75 años de edad fue generalmente similar a la población general.

En la población objetivo del tratamiento, entre los pacientes que utilizaban insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue del 2,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 2,5% en los pacientes tratados con placebo; entre los pacientes que no estaban usando insulina y/o una sulfonilurea en la línea base, la incidencia de hipoglicemia severa fue de 1,0% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,7% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos de pancreatitis confirmados fue del 0,3% en los pacientes tratados con sitagliptina y 0,2% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de adjudicación de eventos malignos confirmados fue del 3,7% en los pacientes tratados con sitagliptina y 4,0% en los pacientes tratados con placebo.

Experiencias Post-mercadeo:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de JANUVIA® o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET®. Esas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET® o sitagliptina han sido usadas solas o en combinación con otros agentes antihiper glucemiantes. Debido a que esas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible estimar con precisión su frecuencia o establecer una relación causal de exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, angioedema, rash, urticaria, vasculitis cutánea y condiciones exfoliativas de piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Sitagliptina fosfato: Reacciones de Hipersensibilidad), pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Pancreatitis), empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampolloso (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Penfigoide ampolloso); infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, constipación, vómito, dolor de cabeza, artralgia, mialgia, dolor en extremidad, dolor de espalda, prurito.

Nuevas Interacciones

Sitagliptina y metformina

La coadministración de dosis múltiples de sitagliptina (50 mg) y metformina (1000 mg) dos veces al día no alteró de manera significativa la farmacocinética de la sitagliptina ni de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2.

No se han realizado estudios farmacocinéticos de la interacción medicamentosa con JANUMET®; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET®, sitagliptina y metformina.

Fosfato de sitagliptina

En estudios de interacción farmacológica, la sitagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de los siguientes fármacos: metformina, rosiglitazona, gliburida, simvastatina, warfarina y anticonceptivos orales. Según esta información, la sitagliptina no inhibe las isoenzimas de CYP CYP3A4, 2C8 ó 2C9. Según la información in vitro, tampoco se espera que la sitagliptina inhiba el CYP2D6, 1A2, 2C19 ó 2B6 o induzca el CYP3A4.

Los análisis farmacocinéticos para la población, han sido llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2. Los medicamentos concomitantes no han tenido un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de la sitagliptina. Los medicamentos evaluados fueron aquellos que comúnmente se administraron a los pacientes con diabetes tipo 2 incluyendo agentes reductores del colesterol (p. ej. Estatinas, fibratos y ezetimiba), agentes

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



antiplaquetarios (p.ej. clopidogrel), antihipertensivos (p.ej. inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptores de la angiotensina, beta bloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio, hidroclorotiazida), analgésicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos (p. ej. Naproxeno, diclofenaco, celecoxib), anti-depresivos (p. ej., bupropion, fluoxetina, sertralina), antihistamínicos (p. ej. Cetirizina), inhibidores de la bomba de protones (p.ej. omeprazol, lansoprazol) y medicamentos para disfunción eréctil (p. ej. Sildenafil).

Hubo un ligero aumento en el área bajo la curva (AUC, 11%) y en la concentración promedio de fármaco (Cmax, 18%) de digoxina con la coadministración de sitagliptina. No se considera que estos aumentos sean clínicamente significativos. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de manera adecuada. El área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (Cmax) de sitagliptina se incrementaron alrededor de 29% y 68%, respectivamente, en individuos a los que se les coadministró una dosis oral única de 100 mg de JANUVIA® y una dosis oral única de 600 mg de ciclosporina, un potente inhibidor de prueba de la p- glucoproteína. No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Gliburida: En un estudio de interacción de dosis única en pacientes con diabetes tipo 2, la coadministración de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética o farmacodinámica de metformina. Se observaron disminuciones en el AUC y Cmax de gliburida, aunque fueron altamente variables. La naturaleza de dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles de gliburida en la sangre y los efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción sea incierta.

Furosemida: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina- furosemida en participantes sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la Cmax de metformina en plasma y sangre en 22% y el AUC en sangre en 15%, sin una variación significativa en la depuración renal de metformina. Cuando se administró con metformina, la Cmax y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administraron solos, y la vida media terminal disminuyó en 32%, sin una variación significativa en la depuración renal de furosemida. No se cuenta con información acerca de la interacción entre metformina y furosemida cuando se coadministran de manera crónica.

Nifedipino: Un estudio de interacción medicamentosa de dosis única de metformina- nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino incrementó la Cmax y el AUC de metformina en plasma en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad excretada en la orina. El tiempo de concentración máxima (Tmax) y la vida media no se vieron afectados. Parece que el nifedipino mejora la absorción de la metformina. La metformina ejerció efectos mínimos sobre el nifedipino.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Medicamentos que reducen la depuración de metformina: El uso concomitante de fármacos que interfieren con los sistemas comunes de transporte tubular renal implicados en la eliminación renal de metformina (por ejemplo, transportador catiónico orgánico-2 [OCT2] / multifármacos e inhibidores de extrusión de toxina [MATE] tales como ranolazina, vandetanib, dolutegravir y cimetidina) podrían aumentar la exposición sistémica a metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. Considere los beneficios y riesgos del uso concomitante.

Otros: Algunos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden ocasionar pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiacinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniácido. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET®, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol, y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministró en estudios de interacción de dosis única.

La metformina está ligada de manera insignificante a las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, es menos probable que interactúe con fármacos altamente enlazados a las proteínas, tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, las cuales están ampliamente enlazadas a las proteínas séricas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 22 de (2020), numeral 3.1.9.20., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que los argumentos presentados por el interesado no son suficientes para evitar un posible uso en monoterapia del producto Sitagliptina aun cuando sea descrito en la información para prescribir. La sala considera que cualquier alusión a un posible uso de Sitagliptina en monoterapia como primera línea es inconveniente por que promueve un uso inadecuado del medicamento, por tanto la Sala reitera su recomendación de retirar del apartado de posología el siguiente texto *“Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con sitagliptina”*.

Adicionalmente, la Sala considera que si un paciente tolera metformina y es tratado con Sitagliptina en monoterapia, esto es un uso inadecuado del medicamento y la conducta adecuada es cambiar de Sitagliptina a Metformina en monoterapia.

3.1.9.5 TRIUMEQ® 50 MG / 600 MG / 300 MG

Expediente : 20081132

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 20211135348
Fecha : 12/07/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dolutegravir 50mg + Abacavir 600mg + Lamivudina 300mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Dolutegravir/abacavir/lamivudina está indicado como un régimen completo para el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (vih) en adultos y adolescentes desde los 12 años de edad quienes no han recibido tratamiento antirretroviral previamente o están infectados con vih sin resistencia, (documentada o por sospecha clínica), a cualquiera de los tres agentes antirretrovirales (dolutegravir/abacavir/lamivudina).

Contraindicaciones

Dolutegravir/abacavir/lamivudina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.

Dolutegravir/abacavir/lamivudina no debe ser administrado al mismo tiempo con medicinas de ventanas terapéuticas estrechas, que son sustratos de transportadores de cationes orgánicos 2 (oct2), incluyendo, pero sin limitarse a dofetilida, pilsicainida o fampridina (también conocida como dalfampridina)

Precauciones o advertencias

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con Dolutegravir, abacavir y lamivudina. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con dolutegravir/abacavir/lamivudina.

Reacciones de hipersensibilidad:

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (rhs) y comparten algunas características en común como fiebre y/o exantema con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una rhs con dolutegravir/abacavir/lamivudina es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra rhs a abacavir es significativamente alto para los pacientes que

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





tienen una prueba positiva para el alelo hlab* 5701. No obstante, se han reportado rhs a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

Lo siguiente debe respetarse:

O se debe considerar la evaluación para el estado de hla-b*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de hla-b*5701 que han tolerado previamente el abacavir.

O dolutegravir/abacavir/lamivudina nunca se debe iniciar en pacientes portadores de hla-b*5701, ni en pacientes no portadores de hla-b*5701 que hayan tenido una sospecha de rhs al abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.

O se debe recordar a cada paciente que lea el folleto para el paciente que se incluye en el empaque de dolutegravir/abacavir/lamivudina. Se les debe recordar la importancia de retirar la tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.

O en todo paciente tratado con dolutegravir/abacavir/lamivudina, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.

O dolutegravir/abacavir/lamivudina debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo hla-b*5701, si se sospecha una rhs. El retraso en la suspensión del tratamiento con dolutegravir/abacavir/lamivudina después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.

O los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de dolutegravir/abacavir/lamivudina, para evitar reiniciar abacavir.

O después de detener el tratamiento con dolutegravir/abacavir/lamivudina por razones de una rhs sospechosa, jamás debe reiniciarse dolutegravir/abacavir/lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.

O reiniciar productos con abacavir después de una rhs sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.

O si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar dolutegravir/abacavir/lamivudina. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de rhs también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir. Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una

rhs con la reintroducción de dolutegravir/abacavir/lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Abacavir, abacavir/lamivudina, trizivir) y que la reintroducción de dolutegravir/abacavir/lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Abacavir, abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



O descripción clínica de rhs con dolutegravir: se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por exantema, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

O descripción clínica de rhs con abacavir: las rhs a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia. Casi todas las rhs a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome. Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la rhs a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de rhs como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis. Los síntomas relacionados a rhs empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

Acidosis láctica/ hepatomegalia grave con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres. Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar dolutegravir/abacavir/lamivudina, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con dolutegravir/abacavir/lamivudina en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con hiv con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (art), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el art. Los ejemplos relevantes son retinitis por

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como pcp). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario.

También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis b y/o c al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis b y/o c.

Pacientes co infectados con virus de la hepatitis b (hbv):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis b al iniciar el tratamiento con dolutegravir/abacavir/lamivudina en pacientes co infectados con hepatitis b. Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por hbv pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si dolutegravir/abacavir/lamivudina se suspende en pacientes co infectados con hbv, debe considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del hbv.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben dolutegravir/abacavir/lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por hiv. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el hiv.

Transmisión de infecciones:

Mientras se ha comprobado que la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no puede excluirse un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Infarto al miocardio: varios estudios observacionales, epidemiológicos, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por dolutegravir/abacavir/lamivudina. Dolutegravir/abacavir/lamivudina no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes que toman etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina, rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de san juan, no se recomienda el uso de dolutegravir/abacavir/lamivudina en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar dolutegravir/abacavir/lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar dolutegravir/abacavir/lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos.

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

Enfermedad hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de dolutegravir/abacavir/lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos.

Dolutegravir/abacavir/lamivudina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anormalidades de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o postparto a análogos de nucleósidos; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal).

Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos.

Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Osteonecrosis:

Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARV. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Resistencia al medicamento:

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de Dolutegravir/abacavir/lamivudina para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión GDS14/ IPI14 de 21 de julio de 2020
- Información para prescribir versión GDS14/ IPI14 de 21 de julio de 2020

Nueva dosificación / grupo etario

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis y administración

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos.

El tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina solo debe ser iniciado por un médico experimentado en el manejo de la infección por HIV.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no debe administrarse a adultos o adolescentes que pesen menos de 40 kg, debido a que es un comprimido de dosis fija que no puede ser dividido. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina puede tomarse con o sin alimentos.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es un comprimido de dosis fija y no debe ser prescrito en pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 30mL/min. Las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina deben administrarse en casos en los que está indicada la suspensión o el ajuste de la dosis. En estos casos, el médico debe remitirse a la información individual del producto para estos productos medicinales. Se encuentra disponible una preparación separada de Dolutegravir para cuando un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas sea requerido (ver Interacciones).

Debido a que la dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con resistencia a los inhibidores de integrasas.

Poblaciones

- Adultos y adolescentes

La dosis recomendada de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en adultos y adolescentes que pesan al menos 40kg es de un comprimido una vez al día.

- Niños

Actualmente, Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no está recomendado para el tratamiento de niños menores de 12 años de edad, ya que no es posible ajustar la dosis. Actualmente no existen datos clínicos sobre esta combinación.

- Ancianos

Existen datos limitados disponibles sobre el uso de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina en pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes ancianos requieran una dosis distinta en comparación con pacientes adultos más jóvenes (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes). Al tratar pacientes ancianos,

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe tomarse en cuenta la frecuencia más alta de disminución de la función hepática, renal y cardíaca, uso de productos medicinales o enfermedades concomitantes.

- Insuficiencia renal

Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Lamivudina debido a una menor eliminación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina menor de 30mL/min (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

- Insuficiencia hepática

Puede ser necesario disminuir la dosis de Abacavir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A). Debido a que no es posible disminuir la dosis de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, deben utilizarse las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina cuando se considere necesario. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa (Child-Pugh grado B o C) (ver Farmacocinética - Poblaciones Especiales de Pacientes).

Nuevas precaucioneso advertencias

Advertencias y precauciones

Se incluyen en esta sección las advertencias y precauciones especiales relacionadas con Dolutegravir, Abacavir y Lamivudina. No existen advertencias y precauciones adicionales relacionadas con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina.

Reacciones de hipersensibilidad (ver también Reacciones adversas):

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS) (ver Descripción clínica de RHS a continuación y Reacciones adversas) y comparten algunas características en común como fiebre y/o exantema con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una RHS con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es causada por abacavir o dolutegravir. Se han observado reacciones de hipersensibilidad más comúnmente con abacavir, algunas de las cuales han sido potencialmente mortales y en raros casos fatales. El riesgo de que ocurra RHS a abacavir es significativamente alto para los pacientes que tienen una prueba positiva para el alelo HLA- B*5701. No obstante, se han reportado RHS a abacavir en pacientes que no portan este alelo.

Lo siguiente debe respetarse:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Se debe considerar la evaluación para el estado de HLA-B*5701 antes de iniciar el tratamiento con abacavir y también antes de reiniciar el tratamiento con abacavir en pacientes con un estado desconocido de HLA-B*5701 que han tolerado previamente el abacavir.
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina nunca se debe iniciar en pacientes portadores de HLA- B*5701, ni en pacientes no portadores de HLA- B*5701 que hayan tenido una sospecha de RHS al abacavir con un tratamiento anterior que contuviera abacavir.
- Se debe recordar a cada paciente que lea el Folleto para el Paciente que se incluye en el empaque de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina. Se les debe recordar la importancia de retirar la Tarjeta de alerta incluida en el empaque y mantenerla con ellos en todo momento.
- En todo paciente tratado con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.
- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina debe detenerse sin retrasos, incluso en la ausencia del alelo HLA-B*5701, si se sospecha una RHS. El retraso en la suspensión del tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina después del inicio de hipersensibilidad puede resultar en una reacción que sea potencialmente mortal. Debe monitorearse el estado clínico incluyendo aminotransferasas hepáticas y bilirrubina.
- Los pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad deben recibir instrucciones de desechar sus tabletas restantes de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, para evitar reiniciar abacavir.
- Después de detener el tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina por razones de una RHS sospechosa, jamás debe reiniciarse Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir o dolutegravir.
- Reiniciar productos con abacavir después de una RHS sospechosa a abacavir puede resultar en un rápido regreso de los síntomas en horas y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte.
- Si se descarta una reacción de hipersensibilidad, los pacientes pueden reiniciar Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina. Raras veces, los pacientes que han suspendido abacavir por otras razones que no sean síntomas de RHS también han presentado reacciones potencialmente mortales horas después de haber reiniciado la terapia con abacavir (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los pacientes deben estar conscientes de que se puede presentar una RHS con la

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reintroducción de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Abacavir, Abacavir/Lamivudina, TRIZIVIR) y que la reintroducción de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Abacavir, Abacavir/Lamivudina, Abacavir/Lamivudina/Zidovudina) debe abordarse únicamente si se puede tener acceso inmediato a atención médica.

- Descripción clínica de RHS con dolutegravir:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con los inhibidores de integrasa, incluyendo dolutegravir y se caracterizaron por exantema, hallazgos constitucionales y en ocasiones, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática.

- Descripción clínica de RHS con abacavir:

Las RHS a abacavir se han caracterizado de forma adecuada a través de estudios clínicos y durante el seguimiento posterior a la comercialización. Los síntomas a menudo aparecieron en las primeras seis semanas (tiempo mediano para el inicio 11 días) del inicio del tratamiento con abacavir, aunque estas reacciones pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Casi todas las RHS a abacavir incluyen fiebre y/o exantema como parte del síndrome.

Otros signos y síntomas que se han observado como parte de la RHS a abacavir incluyeron síntomas respiratorios y gastrointestinales, que pueden conducir a un diagnóstico erróneo de RHS como enfermedad respiratoria (neumonía, bronquitis, faringitis) o gastroenteritis (ver Reacciones adversas, Descripción de reacciones adversas seleccionadas). Los síntomas relacionados a RHS empeoran con el tratamiento continuo, y pueden poner en riesgo la vida. Estos síntomas usualmente se resuelven al suspender abacavir.

Acidosis láctica/ hepatomegalia grave con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis, incluyendo casos fatales, se han reportado con el uso de antirretrovirales análogos de los nucleósidos, ya sea solos o combinados, incluyendo abacavir y lamivudina. La mayoría de estos casos se han presentado en mujeres.

Las características clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica, incluyen debilidad generalizada, anorexia, y pérdida súbita e inexplicable de peso, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Debe tenerse precaución al administrar Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en cualquier paciente que desarrolle

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hallazgos clínicos o de laboratorio sugestivos de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, incluso en ausencia de aumentos marcados de las transaminasas).

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmune:

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (a menudo referido como PCP). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, e iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo hasta el inicio es más variable, y puede ocurrir varios meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C (ver Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV) más adelante en esta sección).

Pacientes co infectados con virus de la hepatitis B (HBV):

Debe tenerse particular cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B al iniciar el tratamiento con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes co infectados con hepatitis B.

Los estudios clínicos y el uso comercializado de lamivudina, han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por HBV pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, lo cual puede tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina se suspende en pacientes co infectados con HBV, debe

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



considerarse el monitoreo periódico tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del HBV.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben ser mantenidos bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el HIV.

Transmisión de infecciones:

Mientras se ha comprobado que la supresión viral efectiva con terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no puede excluirse un riesgo residual. Se deben tomar precauciones para evitar la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Infarto al miocardio: Varios estudios observacionales, epidemiológicos, han reportado una asociación con el uso de abacavir y el riesgo de infarto al miocardio. Los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no han observado ningún exceso de riesgo de infarto al miocardio con el uso de abacavir. Hasta la fecha no existe un mecanismo biológico establecido que explique un aumento potencial del riesgo. En su totalidad, los datos disponibles de los estudios observacionales y de los ensayos clínicos controlados muestran inconsistencia y por lo tanto la evidencia de una relación causal entre el tratamiento con abacavir y el riesgo de infarto al miocardio no es concluyente.

Como precaución, debe tomarse en cuenta el riesgo de base para enfermedad cardíaca coronaria al prescribir tratamientos antirretrovirales, incluyendo abacavir, y deben realizarse acciones que minimicen todos los factores de riesgo modificables (ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo).

Interacciones farmacológicas:

Debe tenerse precaución al co-administrar medicamentos (con y sin prescripción) que puedan cambiar la exposición a dolutegravir, abacavir, lamivudina o a medicamentos que vean afectada su exposición por Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina (ver Contraindicaciones e Interacciones).

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no debe administrarse de forma concurrente con otros productos medicinales que contengan cualquiera de los mismos componentes activos (dolutegravir, abacavir, y/o lamivudina).

La dosis recomendada de Dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra junto con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina,

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



rifampicina, tipranavir/ritonavir, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan (ver Interacciones).

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes (ver Interacciones).

Se recomienda administrar Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o de forma alterna, administrarlo con los alimentos (ver Interacciones).

Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico (ver Interacciones).

Enfermedad hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. En pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica activa, la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado es mayor y los pacientes deben ser controlados de acuerdo a la práctica estándar. Si existe evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en estos pacientes, debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Disfunción mitocondrial tras la exposición in utero:

Los análogos de nucleósido y nucleótido pueden afectar a la función mitocondrial en un grado variable, siendo más marcado con estavudina, didanosina y zidovudina. Hay informes de disfunción mitocondrial en lactantes VIH negativo expuestos in utero y/o post-parto a análogos de nucleósidos; estos afectaron, principalmente, a pautas de tratamiento que contenían zidovudina. Las principales reacciones adversas notificadas son trastornos hematológicos (anemia, neutropenia) y trastornos metabólicos (hiperlactatemia, hiperlipasemia). Estas reacciones fueron a menudo transitorias. Rara vez se han notificado trastornos neurológicos de aparición tardía (hipertonía, convulsión, comportamiento anormal). Actualmente se desconoce si estos trastornos neurológicos son transitorios o permanentes. Estos hallazgos se deben considerar en cualquier niño expuesto in utero a análogos de nucleósido y nucleótido que presenten hallazgos clínicos graves de etiología desconocida, especialmente neurológicos. Estos hallazgos no afectan a las recomendaciones nacionales actuales para utilizar tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión vertical del VIH.

Osteonecrosis:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticoesteroides, bifosfonatos, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado), se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por el VIH y/o exposición prolongada al TARC. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Resistencia al medicamento:

Dado que la dosis recomendada de dolutegravir para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa es de 50 mg dos veces al día, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina para pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa.

Nuevas interacciones

Debido a que Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, puede ocurrir con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina cualquier interacción identificada con estos agentes de forma individual. Debido a las distintas vías de metabolismo y eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir, abacavir y lamivudina. En una comparación cruzada entre estudios, las exposiciones a abacavir y lamivudina fueron similares al administrar Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en comparación con Abacavir/Lamivudina solo.

Efecto de dolutegravir, abacavir y lamivudina sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró una inhibición directa, o demostró una inhibición débil ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridina difosfato glucuronosil transferasa (UGT) 1A1 o UGT2B7, o los transportadores P- glicoproteína (Pgp por sus siglas en inglés), proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), bomba de exportación de sales biliares (BSEP por sus siglas en inglés), polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), proteína asociada de resistencia multifármaco 2 (MRP2), o MRP4. In vitro, dolutegravir no induce a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norgestimato y etinil estradiol.



In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2) (IC₅₀ = 1.93 μ M), al transportador de extrusión multifármacos y de toxinas (MATE) 1 (IC₅₀ = 6.34 μ M) y a MATE2-K (IC₅₀ = 24.8 μ M).

Dada la exposición in vivo a dolutegravir, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos cuya excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (por ejemplo dofetilida, pilsicainida, fampridina [también conocida como dalfampridina] o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió a los transportadores renales basolaterales: transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀ = 2.12 μ M) y OAT3 (IC₅₀ = 1.97 μ M). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable sobre la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT tenofovir y paraaminohipurato, por lo que existió poca propensión de ocasionar interacciones farmacológicas mediante la inhibición de los transportadores OAT.

Los estudios in vitro han demostrado que el abacavir tiene potencial para inhibir CYP1A1 y un potencial limitado para inhibir el metabolismo mediado por CYP3A4. La Lamivudina no inhibe o induce el CYP3A4. Abacavir y lamivudina no inhibieron ni indujeron otras enzimas CYP (como CYP 2C9 o CYP 2D6) y no demostraron o fue débil la inhibición de OATP1B3, BCRP y Pgp o MATE2-K. Además, lamivudina no demostró o fue débil la inhibición de los transportadores de fármacos MATE1 u OCT3 y abacavir demostró mínima inhibición de OCT1 y OCT2. Por lo tanto, no se espera que abacavir y lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque abacavir es un inhibidor de MATE1 y lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tienen bajo potencial de afectar las concentraciones plasmáticas de sustratos de estos transportadores con exposiciones terapéuticas (hasta 600 mg para abacavir o 300 mg para lamivudina).

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir, abacavir y lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo de UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen estas enzimas o transportadores, en teoría pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina. La co administración de dolutegravir y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir no es un sustrato del polipéptido transportador de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3, u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que únicamente modulen estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efavirenz, etravirina, nevirapina, rifampicina, carbamazepina y tipranavir en combinación con ritonavir, cada uno, disminuyeron las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y requirieron un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores de CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir al co administrarlo con etravirina y lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir en combinación con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de dolutegravir. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor de UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo de las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto o este fue mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con estos fármacos.

La probabilidad de interacciones metabólicas con abacavir y lamivudina es baja. Abacavir y lamivudina no se metabolizaron de forma significativa mediante las enzimas CYP. Las principales vías del metabolismo de abacavir en humanos son por el alcohol deshidrogenasa y por la glucuronidación para producir ácido 5' carboxílico y 5'-glucurónido, los cuales representan cerca del 66% de la dosis administrada. Estos metabolitos se excretan en la orina. La probabilidad de interacciones metabólicas con lamivudina es baja, debido al metabolismo limitado y a la unión a proteínas plasmáticas, así como a la eliminación casi completa por vía renal. In vitro, abacavir no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 o MRP4 por lo tanto, fármacos que modulen estos transportadores no se espera que afecten las concentraciones plasmáticas de abacavir.

Aunque abacavir y lamivudina son sustratos de BCRP y Pgp in vitro, los estudios clínicos no demostraron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de abacavir cuando se co-administra con lopinavir/ritonavir (inhibidores Pgp y BCRP), y los inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de fármacos) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, el aumento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de dosis debido a que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Se presentan las interacciones farmacológicas seleccionadas en las Tablas 1, 2 y 3. Las recomendaciones están basadas tanto en estudios interacciones farmacológicas o en las

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de eficacia.

Tabla 1. Interacciones farmacológicas estudiadas con dolutegravir

Clase del fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes antivirales contra el HIV-1		
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	Etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> . En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i> .
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste de la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + Etravirina (DRV/RTV+ETR)	Dolutegravir AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con efavirenz. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i>. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i>.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La coadministración con nevirapina tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática, y no ha sido estudiada. El efecto de nevirapina sobre la exposición a dolutegravir probablemente es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con nevirapina. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i>. En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i>.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C_t ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C_t ↑ 121%	Atazanavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	ATV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76%	↓	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con tipranavir/ritonavir. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> . En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i> .
	TPV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49%	↓	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes sin tratamiento previo con INI.
	FPV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔		Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor de CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6%	↔	Lopinavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	LPV RTV ↔	↔	
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	Dolutegravir AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	↓	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

	DRV RTV ↔	↔	
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%		Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes			
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑		La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilida o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; no se ha estudiado la coadministración. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada, debido a toxicidad potencialmente letal ocasionada por una concentración alta de dofetilida o pilsicainida.
Fampridina (también conocida como dalfampridina)	Fampridina ↑		La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de causar convulsiones debido al aumento de la concentración plasmática de fampridina mediante la inhibición del transportador de OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de fampridina con dolutegravir está contraindicada.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%		La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> . En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i> .
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	<i>Dolutegravir</i> ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir es probablemente similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> . En este caso, el médico debe consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i> .
Oxcarbazepina	<i>Dolutegravir</i> ↓	Esta interacción no se ha estudiado. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en dolutegravir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	<i>Dolutegravir</i> ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La coadministración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar dolutegravir 2 horas antes o 6 horas después de tomar

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



			productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%		Se recomienda administrar <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen calcio, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%		Se recomienda administrar <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contienen hierro, o de forma alternativa, administrar con los alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%		La coadministración de dolutegravir aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y suspender la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%		Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con rifampicina. Como <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de 50 mg de <i>Dolutegravir</i> aproximadamente 12 horas después de <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> . En este caso, el médico debe

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		consultar la información del producto individual de <i>Dolutegravir</i> .
Anticonceptivos orales (Ethinilestradiol (EE) y Norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↓ 3% C_{max} ↓ 1% C_t ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_t ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol ni de norelgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se coadministran con dolutegravir.
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_t ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se coadministra con dolutegravir.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada; C_t = concentración al final del intervalo de dosificación

Tabla 2 Interacciones farmacológicas estudiadas con abacavir

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de abacavir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Riociguat	Riociguat ↑	<i>In vitro</i> , abacavir inhibe CYP1A1. La administración concomitante de una dosis individual de riociguat (0.5 mg) a pacientes con VIH que reciben <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> condujo a una ABC _(0-∞) de riociguat aproximadamente tres veces más alto

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		en comparación con el histórico ABC _(0-∞) de riociguat reportado en sujetos sanos. Puede ser necesario reducir la dosis de riociguat, consulte la información del producto riociguat para recomendaciones de dosificación.
Metadona (40 a 90 mg una vez al día durante 14 días /600 mg dosis única, luego 600 mg dos veces al día durante 14 días)	Abacavir AUC ↔ C _{max} ↓35% Metadona CL/F ↑22%	Los cambios en la farmacocinética de abacavir no se consideran clínicamente relevantes. Los cambios en la farmacocinética de metadona no se consideran clínicamente relevantes en la mayoría de los pacientes, sin embargo, puede ser necesaria la re titulación ocasional de las dosis de metadona.
Etanol	Abacavir AUC ↑41% Etanol AUC ↔	Debido al perfil de seguridad de abacavir, estos hallazgos no se consideran clínicamente significativos.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; C_{max} = concentración máxima observada, CL/F = eliminación aparente

Tabla 3. Interacciones farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración de lamivudina o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Trimetoprima/sulfametoxazol (Co-trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/300 mg dosis única)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprima: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente tenga insuficiencia renal, no es necesario ajustar la dosis de lamivudina (<i>ver Dosis y Administración</i>). Lamivudina no tiene efectos sobre la farmacocinética de trimetoprima ni sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la coadministración de lamivudina con dosis más altas de co-trimoxazol utilizadas para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y de la toxoplasmosis. No se recomienda el uso de

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		<i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> en sujetos con CrCl <30 mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos productos medicinales se utilizan de forma concurrente. Además, el mecanismo de resistencia viral de lamivudina y emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen viral de transcriptasa reversa (M184V), por lo que la eficacia terapéutica de estos fármacos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o con combinaciones de dosis fijas que contienen emtricitabina.
Otros agentes		
Solución de Sorbitol (3.2, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de lamivudina solución oral 300mg Lamivudina: AUC: ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de medicamentos que contienen sorbitol con lamivudina. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del HIV-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la curva de concentración versus tiempo; Cmax = concentración máxima observada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información para sustentar el cambio en el ítem de contraindicaciones de la asociación de la referencia en pacientes con depuración de creatinina menor a 50 ml/min es insuficiente. Por lo tanto, debe mantenerla así: “Al tiempo que no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir o abacavir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de Lamivudina debido a una menor eliminación. De acuerdo con lo anterior, no se recomienda el uso de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en pacientes con una depuración de creatinina menor de 50 ml/min”.

3.1.9.6 ZYTIGA® 250 MG TABLETAS ZYTIGA® TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Expediente : 20036026 / 20105885
Radicado : 20211137256 / 20211137260
Fecha : 14/07/2021
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene acetato de abiraterona 250mg
- Cada tableta recubierta contiene acetato de abiraterona 500mg

Forma farmacéutica:

- Tableta
- Tableta cubierta con película

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Zytiga® en combinación con prednisona o prednisolona, está indicado para:

- El tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mcrpc, por sus siglas en inglés) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos, tras el fracaso con el tratamiento de privación de andrógenos.
- El tratamiento del cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa conteniendo un taxano.

Zytiga® está indicado en combinación con prednisona o prednisolona y con terapia de privación de andrógenos (adt, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo sin tratamiento hormonal previo (mhncp, por sus siglas en inglés) o para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mhspc, por sus siglas en inglés) de diagnosticado reciente de alto riesgo.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

- " hipersensibilidad al acetato de abiraterona o alguno de los excipientes.
- " insuficiencia hepática grave (clase c de child -pugh).
- " zytiga con prednisona o prednisolona está contraindicado en combinación con ra-
223-
- " en mujeres que están o podrían potencialmente embarazarse.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 19 de marzo 2021
- Información para prescribir versión 19 de marzo 2021

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

La dosis recomendada de ZYTIGA® es 1000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro tabletas de 250 mg) como una dosis única diaria que no se debe tomar con los alimentos. Las tabletas de ZYTIGA® deben tomarse como dosis única una vez al día con el estómago vacío. ZYTIGA® se debe tomar al menos dos horas después de comer y no se deben ingerir alimentos durante al menos una hora después de tomar ZYTIGA®. Las tabletas se deben ingerir enteras con agua (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Absorción).

Dosis de prednisona y prednisolona

Para cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (mHNCP) o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) se utiliza ZYTIGA® con 5 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), se utiliza ZYTIGA® con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Monitoreo recomendado

Se debe medir la bilirrubina y las transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA®, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (ver sección Advertencias y precauciones – Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides y Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No existen datos sobre la eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child- Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. ZYTIGA® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



claramente supera el posible riesgo (ver sección Advertencias y precauciones– Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática y Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales). ZYTIGA® no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Advertencias y precauciones - Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática y Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales).

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA® (incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 5 veces por encima del límite superior de normalidad, o incremento de la bilirrubina de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), se debe suspender el tratamiento inmediatamente hasta que las pruebas de función hepática sean normales (ver sección Advertencias y precauciones– Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática). Al reanudar el tratamiento, después que las pruebas de la función hepática hayan retornado a los valores basales del paciente, se puede administrar una dosis reducida de 500 mg (una tableta de 500 mg o dos tabletas de 250 mg) una vez al día. En los pacientes que están siendo tratados nuevamente, se debe monitorear la bilirrubina y las transaminasas séricas al menos cada dos semanas durante tres meses y posteriormente una vez al mes. Si vuelve ocurrir hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con ZYTIGA®. No se deben tomar las dosis reducidas con los alimentos (ver sección Posología y administración - Posología).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ZYTIGA®.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales).

Nuevas interacciones

Efecto de los alimentos sobre la abiraterona

La administración de ZYTIGA® con los alimentos incrementa significativamente la absorción de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ZYTIGA® cuando se administra con los alimentos. ZYTIGA® no se debe tomar con los alimentos (ver sección Posología y administración y Propiedades farmacocinéticas - Absorción).

Interacciones con otros fármacos

Potencial de otros fármacos que afectan las exposiciones a abiraterona

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En un estudio clínico de interacción farmacocinética de sujetos sanos previamente tratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona de 1000 mg, la media plasmática de la AUC_{∞} de abiraterona se redujo en un 55%.

Los inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA® se deben evitar o usar con una cuidadosa evaluación de la eficacia clínica.

En un estudio separado de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos, co-administración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Potencial de ZYTIGA® para afectar las exposiciones a otros fármacos

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó en aproximadamente 200%. La AUC_{24} para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, se incrementó aproximadamente en 33%.

Se recomienda precaución cuando ZYTIGA® se administra con fármacos activados o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6.

En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de teofilina, sustrato del CYP1A2, no se observó incremento de la exposición sistémica de teofilina.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco del CYP2C8 en sujetos sanos, la AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y la AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno, cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Se debe monitorear en los pacientes signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con ZYTIGA®. Los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección Advertencias y precauciones - Hipoglucemia).

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ZYTIGA®.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como las solicita el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación en interacciones**
- **Inserto Versión 19 de marzo 2021**
- **Información para prescribir versión 19 de marzo 2021**

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

La dosis recomendada de ZYTIGA® es 1000 mg (dos tabletas de 500 mg o cuatro tabletas de 250 mg) como una dosis única diaria que no se debe tomar con los alimentos. Las tabletas de ZYTIGA® deben tomarse como dosis única una vez al día con el estómago vacío. ZYTIGA® se debe tomar al menos dos horas después de comer y no se deben ingerir alimentos durante al menos una hora después de tomar ZYTIGA®. Las tabletas se deben ingerir enteras con agua (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Absorción).

Dosis de prednisona y prednisolona

Para cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (mHNCP) o cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas (mHSPC) se utiliza ZYTIGA® con 5 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC), se utiliza ZYTIGA® con 10 mg diarios de prednisona o prednisolona.

Monitoreo recomendado

Se debe medir la bilirrubina y las transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento con ZYTIGA®, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Se debe monitorear mensualmente la presión arterial, el potasio sérico y la retención de líquidos (ver sección Advertencias y precauciones – Hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos debido al exceso de mineralocorticoides y Hepatotoxicidad e Insuficiencia hepática).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente. No existen datos sobre la eficacia y seguridad clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administró a pacientes con insuficiencia

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hepática moderada o severa (Child- Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. ZYTIGA® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, solo si el beneficio claramente supera el posible riesgo (ver sección Advertencias y precauciones– Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática y Propiedades farmacocinéticas – Poblaciones especiales). ZYTIGA® no se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección Advertencias y precauciones - Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática y Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales).

En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento con ZYTIGA® (incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) 5 veces por encima del límite superior de normalidad, o incremento de la bilirrubina de 3 veces por encima del límite superior de normalidad), se debe suspender el tratamiento inmediatamente hasta que las pruebas de función hepática sean normales (ver sección Advertencias y precauciones– Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática). Al reanudar el tratamiento, después que las pruebas de la función hepática hayan

retornado a los valores basales del paciente, se puede administrar una dosis reducida de 500 mg (una tableta de 500 mg o dos tabletas de 250 mg) una vez al día. En los pacientes que están siendo tratados nuevamente, se debe monitorear la bilirrubina y las transaminasas séricas al menos cada dos semanas durante tres meses y posteriormente una vez al mes. Si vuelve ocurrir hepatotoxicidad con la dosis reducida de 500 mg al día, discontinuar el tratamiento con ZYTIGA®. No se deben tomar las dosis reducidas con los alimentos (ver sección Posología y administración - Posología).

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad severa (ALT o AST 20 veces por encima del límite superior de normalidad) en cualquier momento durante la terapia, se debe discontinuar ZYTIGA® y los pacientes no deben ser tratados nuevamente con ZYTIGA®.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales).

Nuevas interacciones

Efecto de los alimentos sobre la abiraterona

La administración de ZYTIGA® con los alimentos incrementa significativamente la absorción de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad de ZYTIGA® cuando se administra con los alimentos. ZYTIGA® no se debe tomar con

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



los alimentos (ver sección Posología y administración y Propiedades farmacocinéticas - Absorción).

Interacciones con otros fármacos

Potencial de otros fármacos que afectan las exposiciones a abiraterona

En un estudio clínico de interacción farmacocinética de sujetos sanos previamente tratados con un inductor potente del CYP3A4 (rifampicina, 600 mg una vez al día durante 6 días) seguido de una dosis única de acetato de abiraterona de 1000 mg, la media plasmática de la AUC_{∞} de abiraterona se redujo en un 55%.

Los inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) durante el tratamiento con ZYTIGA® se deben evitar o usar con una cuidadosa evaluación de la eficacia clínica.

En un estudio separado de interacción farmacocinética clínica de sujetos sanos, co-administración de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.

Potencial de ZYTIGA® para afectar las exposiciones a otros fármacos

La abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio clínico para determinar los efectos de acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de dextrometorfano, sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano se incrementó en aproximadamente 200%. La AUC_{24} para dextrometorfano, el metabolito activo del dextrometorfano, se incrementó aproximadamente en 33%.

Se recomienda precaución cuando ZYTIGA® se administra con fármacos activados o metabolizados por CYP2D6, particularmente con fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de los fármacos con índice terapéutico estrecho metabolizados por CYP2D6.

En el mismo estudio para determinar los efectos del acetato de abiraterona (más prednisona) sobre una única dosis de teofilina, sustrato del CYP1A2, no se observó incremento de la exposición sistémica de teofilina.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco del CYP2C8 en sujetos sanos, la AUC de pioglitazona se incrementó en un 46% y la AUC para M-III y M-IV, los metabolitos activos de la pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno, cuando pioglitazona se administró junto con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Se debe monitorear en los pacientes signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho si se utiliza concomitantemente con

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

ZYTIGA®. Los ejemplos de medicamentos metabolizados por CYP2C8 incluyen pioglitazona y repaglinida (ver sección Advertencias y precauciones - Hipoglucemia).

Uso con Espironolactona

Espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso con ZYTIGA®.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 19 de marzo 2021 y la información para prescribir versión 19 de marzo 2021

3.1.9.7 PROVERA 5MG TABLETAS PROVERA 10 MG TABLETAS

Expediente : 21776 / 40914
Radicado : 20211139243 / 20211139250
Fecha : 16/07/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene Acetato de medroxiprogesterona 5mg
- Cada tableta contiene Acetato de medroxiprogesterona 10mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:

Hemorragia disfuncional y terapia de suplencia hormonal.

Anovulatorio y tratamiento de endometriosis

Contraindicaciones

El amp está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

Embarazo diagnosticado o sospechado.

Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado.

Disfunción hepática severa.

Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.

Conocida hipersensibilidad al amp o a cualquier componente del medicamento.

Enfermedad ósea metabólica.

Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.

Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Contraindicaciones adicionales para un uso específico

Anticoncepción/ginecología: cáncer de mama conocido o sospechado

Advertencias y precauciones:

Generales

Se debe investigar durante la terapia con amp la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.

El amp puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica pre-existente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.

Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con amp.

Algunas pacientes que reciben amp pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.

Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de amp cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.

Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de amp puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:

A. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, Testosterona)

B. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., lh y fsh)

C. Globulina ligadora de hormonas sexuales

Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.

Si bien el amp no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de amp en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (tev). Se recomienda suspender el uso de amp en pacientes que presentan tev mientras están en terapia con amp.

Advertencias y precauciones adicionales válidas para un uso o formulación específicos

Anticoncepción / endometriosis - formulaciones inyectables

Pérdida de la densidad mineral ósea (dmo)

El uso de la inyección de ampd reduce los niveles de estrógenos séricos y está asociado con una pérdida estadísticamente significativa de dmo en razón a que el metabolismo óseo se acomoda a un nivel de estrógenos más bajo. La pérdida de masa ósea puede ser mayor cuanto más se prolongue el uso y puede no ser completamente reversible en algunas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mujeres. Se desconoce si el uso de la inyección de ampd durante la adolescencia y la adultez temprana, un periodo crítico de crecimiento óseo, reducirá la masa ósea pico. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de la dmo durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de ampd y de que aumenta la producción de los estrógenos ováricos. Después de interrumpir la inyección de depo-provera en adolescentes, la recuperación completa del dmo promedio requirió 1 año en la columna lumbar, 4,6 años en toda la cadera y 3,4 años en el cuello femoral.

En adultos, se observó la dmo durante un periodo de 2 años después de interrumpir la inyección ampd y se observó una recuperación parcial de la dmo promedio hacia el valor inicial en la toda la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar. Un gran estudio observacional de usuarias de anticonceptivos mostró que el uso de la inyección depo-provera no tiene efecto en el riesgo de una mujer de fracturas por osteoporosis o no osteoporosis.

Cambio de dmo en mujeres adultas después de seis meses de tratamiento por endometriosis.

Se deberá considerar el uso de otros métodos anticonceptivos o tratamientos endometriales al momento de analizar la relación riesgo/beneficio del empleo de la inyección de ampd en mujeres con factores de riesgo osteoporóticos tales como:

Uso crónico de alcohol y/o tabaco.

Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsiantes o los corticosteroides.

Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.

Enfermedad del metabolismo óseo.

Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda para todas las pacientes la ingesta adecuada de calcio y vitamina d.

Anticoncepción

La mayoría de las mujeres que usan la suspensión inyectable de ampd experimentan un trastorno en sus patrones de sangrado menstrual (p.ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, sangrado rara vez hemorragia profusa o continua). A medida que las mujeres continúan usando la suspensión inyectable de ampd, experimentarán menos sangrado irregular y más amenorrea.

La vigilancia de casos y controles a largo plazo de las usuarias de la suspensión inyectable de ampd reveló un ligero o nulo incremento en el riesgo global de cáncer de mama. Y ningún aumento en el riesgo global de cáncer ovárico, hepático, o cervical, como también un efecto protector prolongado de reducción en el riesgo de cáncer endometrial.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La suspensión inyectable de ampd posee un efecto anticonceptivo prolongado. Luego de la última inyección, la mediana del tiempo en que pueden llegar a concebir nuevamente las mujeres es de 10 meses, con un rango de 4 - 31 meses, un tiempo que no guarda ninguna relación con la duración del uso.

Existe en las mujeres la tendencia a aumentar de peso mientras siguen una terapia con ampd.

En caso de que se desarrolle ictericia, se deberá considerar la medida de no volver a administrar el medicamento.

Infecciones de transmisión sexual

Las mujeres deben recibir información en el sentido que la suspensión inyectable de ampd no protege contra las infecciones de transmisión sexual (its) incluyendo infección por vih (sida), igualmente, el ampd es una inyección estéril, y usada de la manera indicada, no las expone a infecciones de transmisión sexual. Las prácticas sexuales más seguras incluyendo el uso correcto y consistente de condones reducen la transmisión de its a través del contacto sexual, incluyendo vih.

Los beneficios de las opciones anticonceptivas y sus riesgos deben ser evaluados individualmente para cada mujer.

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal) - todas las formulaciones:

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la terapia hormonal (th) en el estudio women's health initiative (whi) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio whi, y estudios epidemiológicos hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para th durante varios años. En el estudio whi con estrógenos equinos conjugados (ece) más amp y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso. También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con no usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento del diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables, o una combinación de razones.

Trastornos cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo, de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (acv) y tromboembolismo venoso (tev).

Enfermedad coronaria

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (amp). Dos grandes estudios clínicos [whi cee/amp y heart and estrogen/progestin replacement study (hers) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio whi cee/amp se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (chd) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de tev se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación.

Accidente cerebrovascular (acv)

En el estudio whi cee/amp se observó un aumento del riesgo de acv en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

Tromboembolismo venoso/embolismo pulmonar

La th se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (tev), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio whi cee/amp se observó una tasa del doble de tev, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron cee/amp comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación.

Demencia

El estudio women's health initiative memory (whims) (véase la sección 5.1, propiedades farmacodinámicas, estudios clínicos), un estudio auxiliar del whi, cee/amp informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad. Además, la terapia con cee/amp no previno el deterioro cognitivo leve (dcl)

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (th) para prevenir la demencia o el dcl en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio whi cee/amp informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron trh tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el examen físico y los antecedentes familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Ginecología - formulaciones inyectables

Se pueden esperar períodos de anovulación prolongados junto con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos luego de la administración de ya sea una dosis única o de múltiples dosis inyectables de ampd.

Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis altas (por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas)

Reducción de la densidad mineral ósea

No existen estudios de los efectos del ampd de administración oral ni de las dosis altas (p.ej., específicas para uso oncológico) de amp parenteral sobre la densidad mineral ósea (dmo). Una evaluación de la dmo puede ser apropiada en algunas pacientes que usan amp a largo plazo.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión basados en CDS v24.0

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

Ginecología

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración de acuerdo con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente. (Véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso.).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer. (Véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

Endometriosis

- 10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.

Hemorragia Uterina Anormal (Anovulatoria)

- AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal [TH])

En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10 mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

Insuficiencia Hepática

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el



metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

Insuficiencia Renal

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Enfermedad ósea metabólica.
- Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.
- Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Contraindicaciones Adicionales para un Uso Específico

- Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Generales

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:
 - a. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandirol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., LH y FSH)
 - c. Globulina ligadora de hormonas sexuales
- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.
- Si bien el AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal):

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (Véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (Véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración). También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (Véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- **Enfermedad Coronaria**

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)] (Véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

- **Accidente Cerebrovascular (ACV)**

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración)

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Demencia

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI, CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Formulaciones Orales, por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas.

Reducción de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (Véase arriba– Pérdida de la densidad mineral ósea).



Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas y anafilactoides, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos hepatobiliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, erupción
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento o disminución, manchado), galactorrea, amenorrea,
	secreción cervical, erosión del cuello uterino, dolor de mama, sensibilidad en el seno.
Investigaciones	Reducción de la tolerancia a la glucosa, disminución de peso, aumento de peso

*RAMs identificadas en etapa poscomercialización.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP oral puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4.

Indicaciones terapéuticas

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) tabletas está indicado para:

- Tratamiento de hemorragia uterina anormal (anovulatoria).

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las modificaciones como las solicita el interesado.

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**
- **Información para prescribir versión basados en CDS v24.0**

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y método de administración

Ginecología

El uso de terapia combinada con estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la más corta duración de acuerdo con las metas del tratamiento y los riesgos para cada mujer, y se debe evaluar periódicamente. (Véase la Sección 4.4–Advertencias y precauciones especiales para su uso.).

Se recomienda realizar chequeos médicos periódicos adaptados en frecuencia y naturaleza a cada mujer. (Véase la Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para su uso).

A menos que exista un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda agregar un progestágeno en una mujer que no tenga un útero intacto.

Endometriosis

- **10 mg de AMP por vía oral tres veces al día durante 90 días consecutivos, iniciando el primer día del ciclo menstrual.**

Hemorragia Uterina Anormal (Anovulatoria)

- **AMP oral 2,5 a 10 mg al día durante 5 a 10 días por 2 a 3 ciclos y luego suspender para ver si la disfunción ha cedido. Si se presenta hemorragia por un**

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



endometrio proliferativo deficiente, se deberán usar estrógenos concomitantes con la terapia con AMP.

Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal [TH])

En las mujeres que toman 0,625 mg de estrógenos conjugados o una dosis diaria equivalente de otro estrógeno, el AMP se puede dar en uno de dos regímenes:

- Régimen continuo de AMP – AMP Oral 2,5 a 5,0 mg al día.
- Régimen secuencial de AMP - AMP Oral 5 a 10mg al día durante 10 a 14 días consecutivos de un ciclo de 28 días o mensual.

Insuficiencia Hepática

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, el AMP se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - Contraindicaciones).

Insuficiencia Renal

No se han hecho estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del AMP. Sin embargo, dado que el AMP se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se deben necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

Nuevas contraindicaciones

El AMP está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo diagnosticado o sospechado
- Sangrado vaginal, del tracto gastrointestinal o urinario no diagnosticado
- Disfunción hepática severa
- Tromboembolismo, enfermedad tromboembólica activa previa y actual.
- Conocida hipersensibilidad al AMP o a cualquier componente del medicamento.
- Enfermedad ósea metabólica.
- Pacientes con historia de enfermedad cerebrovascular.
- Puede causar amenorreas prolongadas y sangrado intermenstrual severo.

Contraindicaciones Adicionales para un Uso Específico

- Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Generales

- Se debe investigar durante la terapia con AMP la aparición de eventos de sangrado vaginal inesperados.
- El AMP puede causar cierto grado de retención de fluidos, por lo tanto, se debe tener cautela al momento de tratar cualquier paciente con una condición médica preexistente que pueda ser afectada adversamente por la retención de fluidos.
- Las pacientes con un historial de tratamiento de la depresión clínica deben ser evaluadas cuidadosamente mientras reciben una terapia con AMP.
- Algunas pacientes que reciben AMP pueden mostrar una reducción en la tolerancia a la glucosa. Las pacientes diabéticas deberán ser cuidadosamente observadas mientras reciben esta clase de terapia.
- Se debe informar al patólogo (laboratorio) acerca del uso de AMP cuando se envíen muestras de tejido endometrial o endocervical para su examen.
- Se debe informar al médico/laboratorio de que el uso de AMP puede disminuir los niveles de los siguientes indicadores biológicos endocrinos:
 - a. Esteroides en plasma u orina (p.ej., cortisol, estrógeno, pregnandiol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotrofinas en plasma u orina (p.ej., LH y FSH)
 - c. Globulina ligadora de hormonas sexuales
- Sin previo examen de la situación, esta medicación no se deberá volver a administrar en caso de que se presente una repentina pérdida parcial o completa de la visión o una súbita aparición de proptosis, diplopía, o migraña. Si el examen revela el desarrollo de papiledema o lesiones retinales vasculares, esta medicación se deberá suspender de manera indefinida.
- Si bien el AMP no se ha asociado de manera causal con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de AMP en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de AMP en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con AMP.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones Adicionales Válidas para un Uso o Formulación Específicos

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (Terapia hormonal):

No se estudiaron otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, y otras combinaciones y formas de dosificación de la Terapia Hormonal (TH) en el estudio Women's Health Initiative (WHI) (véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos, Estudio Women's Health Initiative) y en ausencia de datos comparables, se deberá suponer que estos riesgos son similares.

Cáncer de Mama

Se ha informado que el uso de la combinación de estrógenos orales/progesterona en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (Véase la Sección 5.1 - Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) hablan de un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman estrógenos/progesterona en combinación para TH durante varios años. En el estudio WHI con estrógenos equinos conjugados (ECE) más AMP y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (Véase la Sección 4.2 - Posología y método de Administración). También se ha informado que el uso de estrógenos más progestágenos se traduce en un aumento de las mamografías anormales que exige mayor evaluación.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos con o sin progestágenos no se deben usar para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios aleatorizados prospectivos sobre los efectos de largo plazo (Véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración), de un régimen combinado de estrógenos/progesterona en mujeres posmenopáusicas han informado de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares como infarto de miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- **Enfermedad Coronaria**

No hay evidencia proveniente de estudios aleatorizados controlados de un beneficio cardiovascular con el uso continuo de terapia combinada de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(AMP). Dos grandes estudios clínicos [WHI CEE/AMP y Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (Véase la Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos) mostraron un posible aumento del riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio general.

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de eventos de enfermedad coronaria (CHD) (definidos como infarto de miocardio no mortal y muerte de causa coronaria) en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (37 frente a 30 por 10.000 personas años). El aumento del riesgo de TEV se observó en el año uno y persistió durante el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración).

- **Accidente Cerebrovascular (ACV)**

En el estudio WHI CEE/AMP se observó un aumento del riesgo de ACV en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo (29 frente a 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.2 – Posología y método de administración)

- **Tromboembolismo venoso/Embolismo pulmonar**

La TH se asocia con un aumento del riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/AMP se observó una tasa del doble de TEV, incluido trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en mujeres que recibieron CEE/AMP comparadas con las mujeres que recibieron placebo. El aumento en el riesgo se observó en el año uno y persistió durante todo el periodo de observación (véase la Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para su uso).

Demencia

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS) (véase la Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios clínicos), un estudio auxiliar del WHI, CEE/AMP informó un aumento del riesgo de probable demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años de edad. Además, la terapia con CEE/AMP no previno el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de la terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o el DCL en mujeres mayores de 65 años.

Cáncer de Ovario

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante cinco o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer de ovario en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor



riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/AMP informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace mortal.

Recomendaciones sobre el Examen Físico y los Antecedentes Familiares

Antes de iniciar cualquier terapia de reemplazo hormonal se deberá contar con una historia médica y familiar completa de la paciente. Los exámenes físicos pretratamiento y los exámenes periódicos deberán incluir referencias especiales sobre la presión sanguínea, los senos, el abdomen, y los órganos pélvicos, incluyendo los resultados de una citología cervical.

Formulaciones Orales, por ejemplo uso en oncología en mujeres premenopáusicas.

Reducción de la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos del AMP de administración oral (p.ej., específicas para uso oncológico) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunas pacientes que usan AMP a largo plazo (Véase arriba– Pérdida de la densidad mineral ósea).

Nuevas Reacciones Adversas

Efectos indeseables

GINECOLOGÍA – Todas las Formulaciones

Clasificación de Órganos del Sistema	Reacción Adversa al Medicamento
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas y anafilactoides, angioedema, hipersensibilidad al medicamento
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Embolia y trombosis
Trastornos gastrointestinales	Náuseas
Trastornos hepato biliares	Ictericia, ictericia colestática
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, hirsutismo, acné, lipodistrofia adquirida*, urticaria, prurito, erupción
Trastornos del sistema reproductor y la mama	Sangrado uterino anormal (irregular, aumento o disminución, manchado), galactorrea, amenorrea, secreción cervical, erosión del cuello uterino, dolor de mama, sensibilidad en el seno.
Investigaciones	Reducción de la tolerancia a la glucosa, disminución de peso, aumento de peso

*RAMs indentificadas en etapa poscomercialización.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de aminoglutetimida y altas dosis de AMP oral puede conducir a una caída significativa de las concentraciones séricas del acetato de medroxiprogesterona. Se deberá advertir a las pacientes que utilicen altas dosis de AMP sobre la posibilidad de una disminución en la eficacia del AMP ante el uso de aminoglutetimida.

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) se metaboliza in vitro principalmente mediante hidroxilación vía el CYP3A4. No se han llevado a cabo estudios de interacción medicamentosa específica que evalúen los efectos clínicos con inductores o inhibidores del CYP3A4 sobre el AMP, por lo tanto, se desconocen los efectos clínicos de los inductores o inhibidores del CYP3A4.

Indicaciones terapéuticas

El acetato de medroxiprogesterona (AMP) tabletas está indicado para:

- Tratamiento de hemorragia uterina anormal (anovulatoria).
- Oposición de efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que están siendo tratadas con estrógenos (terapia hormonal [TH]).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir versión basados en CDS v24.0

3.1.9.8 ISEPTIC 0,15% SOLUCION BUCAL

Expediente: 20179516

Radicado: 20201083529 / 20211049123

Fecha: 15/03/2021

Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química / COASPHARMA S.A.S.

Composición: Cada 100 ml de solución oral contiene Bencidamina clorhidrato 0,15 g

Forma farmacéutica: Solución oral

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la posología para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos no se encontró esta información farmacológica en conceptos de actas, para este principio activo en la concentración y forma farmacéutica mencionada.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Dosificación y grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos:

Faringitis aguda: Hacer enjuagues orales con 15 ml de solución (durante 30 segundos, seguido de expulsión de la boca) cada 1,5 – 3 horas.

Mucositis asociada a radiación: Hacer enjuagues orales con 15 ml de solución (durante 30 segundos, seguido de expulsión de la boca) 4 – 8 veces al día. Comenzar el tratamiento un día antes de la radioterapia y continuar diariamente durante el tratamiento.

La solución debe eliminarse por la boca después de su uso.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

**3.1.12.1. Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 600mg
Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 520mg
Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 940mg
Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 0,95g
Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 0,94g**

Fecha: 03/05/2021

Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

- 1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 20.0.0.0.N10 Gluconato de Calcio solución inyectable.**
- 2. De los titulares del registro sanitario del medicamento Gluconato de Calcio solución inyectable, dos de los titulares manifiesta su intención de no estar produciendo el medicamento actualmente ni tiene pensado traer medicamentos.**

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3. Otro titular reporta actualmente limitaciones de disponibilidad que ya se encuentra comprometida.
4. Otro titular reporta actualmente limitaciones de disponibilidad hasta el mes de septiembre.
5. El medicamento Gluconato de Calcio, hace parte del listado de medicamentos priorizados para uso en pacientes que cursan COVID - 19
6. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de Tetania, Hipocalcemia, coadyuvante en la restauración del tono miocardio; Intoxicación con plomo, arsénico, Tetracloruro, Fosgeno o Potasio; Sobredosificación de sulfato de magnesio, Hipocalcemia.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 600mg
- Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 520mg
- Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 940mg
- Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 0,95g
- Gluconato de Calcio al 10% solución inyectable 0,94g

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.12.2. PEGVISOMANT 10 mg

Radicado: 20211094200
Fecha: 14/05/2021
Interesado: PFIZER S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Pegvisomant 10 mg, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país y ante la aprobación de modificaciones del producto terminado.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Pegvisomant 10 mg. Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

**3.1.12.3. DESMOPRESINA tableta orodispersable 120mcg
DESMOPRESINA solución nasal 0,1 mg / mL - 10 µg / Inhalación
DESMOPRESINA solución nasal 0,1 mg/ml equivalente a 89 µg/ml
DESMOPRESINA solución sublingual 0,4mg**

Fecha: 02/08/2021
Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Desmopresina tableta orodispersable, solución nasal, solución sublingual, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 9.1.13.0.N10, Desmopresina tableta orodispersable, solución nasal y solución sublingual.
2. Uno de los titulares del registro sanitario del medicamento Desmopresina se encuentran temporalmente no comercializados y otros tres no tienen proyectada la comercialización, así mismo han manifestado no continuar la comercialización por procesos relacionados con la fabricación.
3. El titular con mayor participación en el mercado tiene proyectada la suspensión de la comercialización temporalmente por temas relacionados con la pérdida de BPM del fabricante y otro titular tienen actualmente pendientes ajuste de proceso en planta.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



4. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de pacientes con está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central. Está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 6 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina, se encuentra el medicamento Desmopresina.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- DESMOPRESINA tableta orodispersable 120mcg
- DESMOPRESINA solución nasal 0,1 mg / mL - 10 µg / Inhalación
- DESMOPRESINA solución nasal 0,1 mg/ml equivalente a 89 µg/ml
- DESMOPRESINA solución sublingual 0,4mg

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos.

3.1.12.4. Gluconato de potasio (glucona delta lactona + hidróxido de potasio) 31,2g solución oral.

Fecha: 04/08/2021
Interesado: No aplica

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Gluconato de potasio solución oral, en el listado de medicamentos vitales no disponibles frente a la no disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por los titulares del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El medicamento se encuentra incluido en las normas farmacológicas 10.3.0.0.N10 Gluconato de potasio (glucona delta lactona + hidróxido de potasio) solución oral.
2. Existe un único titular del registro donde reporta que no será más fabricado el medicamento.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3. Dentro de las alternativas terapéuticas para manejo de Deficiencia de Potasio. Tratamiento y profilaxis de la Hipopotasemia.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- Gluconato de potasio (glucona delta lactona + hidróxido de potasio) 31,2g solución oral.

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.12.5. INMUNOGLOBULINA HUMANA NORMAL 5%

Radicado: 20211041531
Fecha: 29/3/2021
Interesado: LABORATORIO DELTA S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Inmunoglobulina Humana Normal 5%, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), para las indicaciones incluidas en el registro sanitario, frente a la disponibilidad suficiente y oportuna del medicamento en el país, documentado por el titular del registro sanitario.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada sobre la disponibilidad del medicamento en el país.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima excluye del listado el medicamento Inmunoglobulina Humana Normal 5% (50mg/1ml). Se recuerda a los titulares la obligatoriedad de reportar la no comercialización en forma inmediata (Decreto 843/2016): Para el reporte cuentan con el módulo traza en la siguiente ruta: <http://www.invima.gov.co> > consultas y servicios en línea > Invima a un clic. Deben tener en cuenta lo estipulado en la circular 1000-007-19 que encuentran en www.invima.gov.co > normatividad > Normatividad interna > circulares > circulares internas > Medicamentos síntesis química y biológicos.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.12.6 MELFALAN 50mg/1U Polvo para reconstruir

Radicado : 20211120907
Fecha : 22/06/2021
Interesado : ADVANCE SCIENTIFIC DE COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento Melfalan 50mg/1U Polvo para reconstruir del listado de medicamentos vitales no disponibles.

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

3.1.12.7. SOFOSBUVIR 400mg, VELPATASVIR 100mg, VOXILAPREVIR 100mg Tableta recubierta

Radicado: 20211146346
Fecha: 27/07/2021
Interesado: BIOTOSCANA FARMA S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Sofosbuvir 400mg, Velpatasvir 100mg, Voxilaprevir 100mg tableta recubierta, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, la competencia de la Sala de emitir el concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias
2. El Decreto 481/2004 en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles*

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”

3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que ***“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”***
4. El principio activo: Sofosbuvir 400mg, Velpatasvir 100mg, Voxilaprevir 100mg tableta recubierta, se encuentra incluido en las normas farmacológicas 4.1.3.0.N30, y está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos. A la fecha no cuenta con registro sanitario vigente.
5. El interesado no adjunta soportes que demuestren que se trata de un medicamento único e indispensable, sin alternativas terapéuticas.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no se cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.12.8. BACILLUS CALMETTE GUERIN (BCG) POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTRUIR A SUSPENSIÓN PARA INSTALACIÓN INTRAVESICAL 27MG (PESO SECO) O 0,6 A 6,4 X X 108 UFC/VIAL

Radicado: 20211150321
Fecha: 30/07/2021
Interesado: NEXT PHARMA SOURCING S.A.S

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Bacillus Calmette Guerin (BCG) Polvo Liofilizado para reconstruir a suspensión para instalación intravesical 27mg (Peso seco) o 0,6 a 6,4 x x 108 UFC/Vial, en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. El medicamento **Bacillus Calmette Guerin (BCG) Polvo Liofilizado** para reconstruir a suspensión para instalación intravesical 27mg (Peso seco) o 0,6 a 6,4 x x 10⁸ UFC/Vial se encuentra incluido en las normas farmacológicas 6.0.0.0.N10.
2. Las indicaciones aprobadas en la evaluación farmacológica:
 - Coadyudante en el tratamiento del carcinoma in situ cis primario o recada de cis indica el tratamiento del cis con o sin tumor papilar asociado.
 - Carcinoma in situ de la vejiga urinaria (cei). Tratamiento de inducción: el programa de tratamiento incluye instilaciones semanales repetidas con BCG durante las primeras 6 semanas. Conservación del tratamiento: seguido de un tratamiento de inducción, instilaciones periódicas repetidas durante un periodo al menos de 12 semanas. Tratamiento adyuvante después de RTU (resección trans-uretral) de carcinoma superficial de vejiga: el tratamiento debe ser iniciado 10 - 15 días después de realizar RTU. El esquema es una instilación semanal repetida con el medicamento durante las primeras 6 semanas, seguido de una instilación en la semana 8 y semana 12 y luego la instilación durante 4 meses. La duración del tratamiento para conservarlo debe ser evaluado en base a la clasificación del tumor y el diagnóstico clínico. Recomendación: esta preparación no debe ser usada como vacuna contra la tuberculosis.
3. Se ha verificado que no existen otras alternativas para este tipo de administración y no hay titulares autorizados para comercializar este producto para resolver las necesidades del país en forma inmediata, ya que a la fecha no hay registros sanitarios vigentes para este principio activo.

Por lo anterior la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 e incluye en forma temporal en el Listado de Medicamentos Vitales no disponibles del siguiente medicamento para ser usado en las indicaciones aprobadas por la SEM

- **BACILLUS CALMETTE GUERIN (BCG) Polvo Liofilizado** para reconstruir a suspensión para instalación intravesical 27mg (Peso seco) o 0,6 a 6,4 x x 10⁸ UFC/Vial

Cabe recordar que debe darse cumplimiento a lo estipulado en la circular DG-100-00022-13 sobre autorización de importación de medicamentos vitales no disponibles

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



para más de un paciente, el reporte de los eventos adversos de acuerdo con los lineamientos del Programa nacional de Farmacovigilancia y la información periódica ante el Sistema de Información de Precios de Medicamentos SISMED, que permite seguimiento del abastecimiento de medicamentos en el país.

3.1.12.9 ¹⁷⁷ LUTECIO

Radicado 20201236945 / 20201238098 / 20211126446
Fecha 10/12/2020 - 11/12/2020 - 29/06/2021
Solicitante PHARMANUCLEAR S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la exclusión del medicamento relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles (LMVND), manifestando que cuenta con registro sanitario vigente, así mismo cuenta con disponibilidad y proyección de importación del medicamento para garantizar la disponibilidad suficiente y oportuna en el país.

CONCEPTO: Una vez revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:

- A la fecha se cuenta con dos registros sanitarios del radionúclido ¹⁷⁷Lutecio
- El interesado allega evidencia disponibilidad de Lutecio con registro sanitario en el mercado, según los hallazgos de la evaluación de los reportes obligatorios al Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED)

Revisada la información allegada y teniendo en cuenta que se garantiza la disponibilidad del medicamento ¹⁷⁷ LUTECIO, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la exclusión del Listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 FILTROQUINONA CREMA

Expediente : 15826
Radicado : 2017136678
Fecha : 22/09/2017
Fecha CR : 07/07/2021
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100g de crema contiene: hidroquinona 2g, bornanona 3,5g y metoxidibenzoilmetano 2g.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Crema

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química, solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la información allegada por el interesado como soporte de evidencia científica de la Ficha médica e IPP Versión 2 Agosto 2017, en respuesta al auto No. 2020010272 del 26/08/2020.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos hidroquinona, bornanona, metoxidibenzoilmetano en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada 100 g contiene hidroquinona 2g, bornanona 3,5g y metoxidibenzoilmetano 2g.

FORMA FARMACÉUTICA:

Crema

INDICACIÓN:

Despigmentador cutáneo

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes

No aplicar sobre heridas abiertas, mucosas, piel eczematosa o irritada y quemaduras solares.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Utilizar sólo en piel intacta.

Evitar el contacto con los ojos y mucosas. En caso de contacto accidental con los ojos, se debe efectuar un lavado con abundante agua, para evitar que se puedan producir manchas opacas en la córnea. En caso de contacto con los labios, se puede notar un sabor amargo y un ligero efecto anestésico.

Aplíquese únicamente sobre pequeñas superficies.

Durante el tratamiento con hidroquinona, es esencial proteger del sol la zona tratada ya que la mínima exposición al sol puede reactivar la producción de melanina.

Este producto no se puede utilizar para prevenir las quemaduras solares.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En personas con la piel muy oscura los efectos de la hidroquinona pueden ser menos visibles.

En algunas personas, especialmente las que tienen la piel sensible, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad. Para prevenir esto, es aconsejable aplicar una pequeña cantidad del producto en la parte interna del antebrazo durante, por lo menos, 24 horas. Si se produce una fuerte irritación, se debe descartar la utilización de este producto.

En algunos casos puede aparecer un oscurecimiento o irritación transitoria de la piel; si persiste se debe interrumpir el tratamiento.

La despigmentación no es inmediata, puesto que la hidroquinona sólo interfiere en la formación de nueva melanina, y es sólo temporal, ya que cuando se interrumpe el tratamiento se reanuda la producción de melanina. Cuanto más oscuras son las lesiones antes se repigmentan.

Aunque el tratamiento no lleva a una completa desaparición de las manchas, los resultados son a menudo satisfactorios.

Si no se nota efecto despigmentador después de 2 meses, el medicamento se debe discontinuar.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso tópico de hidroquinona en la fertilidad, embarazo y/o la lactancia, por lo que se desaconseja su uso.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

DOSIFICACIÓN

Niños menores de 12 años:

No se ha establecido la eficacia y seguridad en esta población por lo que no se recomienda en este grupo de edad.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Aplicar en las zonas hiperpigmentadas de la piel en la noche, durante 4 semanas; uso tópico cutáneo exclusivamente.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Tópica

INTERACCIONES

La utilización simultánea de la hidroquinona con peróxidos (por ejemplo: agua oxigenada, peróxido de benzoilo, etc), puede producir una coloración temporal de la piel, debido a la oxidación de la hidroquinona. Esta coloración temporal se elimina interrumpiendo el uso de uno de estos, medicamentos y lavando la zona de aplicación con un jabón suave.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: eritema.

Raras: sensibilidad cutánea aumentada y hiperpigmentación de la piel.

Muy raras: ocronosis y leucodermia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: escozor en el lugar de aplicación.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento.

CONDICIÓN DE VENTA

Con formula facultativa

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar reacciones adversas, precauciones y advertencias de inserto al presente concepto.

Norma Farmacológica: 13.1.13.0.N10

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.13.2 DOSTEIN SUSPENSIÓN

Expediente : 20048391
Radicado : 2017164533
Fecha : 14/11/2017
Interesado : Lucio Arturo Ruiz Sandoval/ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:
Cada 100 mL contiene 3.5 g de Erdosteína

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario del producto en referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo ERDOSTEINA; en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN:
Cada 100 mL contiene 3.5 g de Erdosteina

FORMA FARMACÉUTICA:
Polvo para reconstituir a suspensión oral

INDICACIÓN

Mucolítico respiratorio

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al medicamento o a otros compuestos similares.
Diabéticos y personas que padecen fenilcetonuria
Embarazo y lactancia.
Menores de dos (2) años
Pacientes con úlcera péptica activa.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Debido a la probable interferencia de los metabolitos del producto con el metabolismo de la metionina, Erdosteína está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática y deficiencia de la enzima cistationina beta sintetasa.

Dado que no hay datos en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <25 mL / min o en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se recomienda el uso de Erdosteína en estos pacientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

En ancianos con padecimiento hepático crónico, puede ocurrir acumulación del medicamento; puede requerirse de titular la dosis de erdosteína.

El metabolito activo homocisteína es un factor de riesgo para padecimientos cardiovasculares como la enfermedad coronaria

Población pediátrica

Los mucolíticos pueden inducir obstrucción bronquial en niños menores de 2 años, ya que la capacidad de drenaje del moco bronquial es limitada en este grupo de edad y debido a las características fisiológicas del tracto respiratorio.

Por lo tanto, no deben usarse en niños menores de 2 años

DOSIFICACIÓN

Puede ser administrado antes, durante o después de los alimentos

Dosis ponderal: 10mg/kg/día

Hecha la mezcla cada 5 ml equivalen a 175 mg de Erdosteína

10 a 20 kg de peso (2 a 6 años de edad)	2.5 ml (1/2 cucharita) cada 12 horas
21 a 30 kg de peso (7 a 12 años de edad)	5 ml (1 cucharita) cada 12 horas
>30 kg de peso (>12 años de edad)	7.5 ml (1 ½ cucharitas) cada 12 horas

Nota: Dosis máxima recomendada para adultos es de 900 mg/día

VIA DE ADMINITRACIÓN:

Oral

INTERACCIONES:

No se han informado interacciones

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia que se detalla a continuación se describe utilizando la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1 / 10), frecuente (≥ 1 / 100, $<1/10$), poco frecuente (≥ 1 / 1 000, $<1/100$), raro (≥ 1 / 10 000, ≤ 1 / 1 000), muy raro (≤ 1 / 10 000), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del sistema nervioso Muy raro (<1/10 000)	Cefalea
Trastornos del sistema respiratorio, del tórax y mediastino. Muy raro (<1 / 10 000) Frecuencia no conocida	Disnea Obstrucción bronquial
Trastornos del sistema gastrointestinal. Muy raro (<1 / 10 000)	Alteración del gusto, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico.
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos Muy raro (<1 / 10 000)	Urticaria, eritema, eccema.

CONDICIÓN DE VENTA:
Con formula facultativa

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica al presente concepto.

NORMA FARMACOLÓGICA: 16.5.0.0.N10

3.1.13.3 DERMOCIDAL® SOLUCIÓN

Expediente : 19986787
Radicado : 20181079100
Fecha : 24/04/2018
Fecha CR : 28/06/2021
Interesado : QUIRUMEDICAS LTDA/Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100 mL contiene 0.5 g de bromuro de cetil trimetilamonio (cetrimida) y 70 g de alcohol isopropílico

Forma farmacéutica: Solución tópica

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principios activos bromuro de cetil trimetilamonio (cetrimida) y alcohol isopropílico; en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN:

Cada 100 mL contiene 0.5 g de bromuro de cetil trimetilamonio (cetrimida) y 70 g de alcohol isopropílico

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución tópica

INDICACIÓN:

Antiséptico para desinfección de la piel

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los componentes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Medicamento para uso tópico. No debe ser ingerido.

En muy escasas ocasiones puede producir reacciones de sensibilidad en cuyo caso debe suspenderse su uso.

No debe aplicarse en membranas mucosas.

Almacenar a temperatura inferior a 30°C, en lugar ventilado y alejado de fuentes de calor, puede ser inflamable

DOSIFICACIÓN:

Impregnar una gasa, torunda o compresa de algodón y friccionar en el área a desinfectar antes de efectuar el procedimiento de venopunción o cateterismo, dejar secar.

Aspersar sobre la piel a desinfectar

VIA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica (externa)

INTERACCIONES:

No hay interacciones clínicamente significativas

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS:

En raras ocasiones se presenta reacciones de hipersensibilidad en cuyo caso se debe suspender su uso. Las reacciones que podrían presentarse son: dermatitis, fotosensibilidad.

CONDICIÓN DE VENTA:

Sin formula facultativa

Adicionalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica allegada mediante radicado 20181079100 al presente concepto.

Norma Farmacológica 13.1.6.0.N10

3.1.13.4 RELIFE SKIN®

Expediente : 20048005
Radicado : 2017084452
Fecha : 13/11/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición: Cada 100 g contiene hidroquinona 2g

Forma farmacéutica: Crema

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología, condición de venta y otras) para los medicamentos tópicos conteniendo como único IFA: Hidroquinona (concentraciones 2% 3%, 4%, y 5%).

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo **HIDROQUINONA**; en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada 100 g contiene 2g de hidroquinona
Cada 100 g contiene 3g de hidroquinona
Cada 100 g contiene 4g de hidroquinona
Cada 100 ml contiene 3g de hidroquinona

FORMA FARMACÉUTICA:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



**Crema
Loción**

INDICACIÓN:

Despigmentador cutáneo

CONTRAINDICACIONES:

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
No aplicar sobre heridas abiertas, mucosas, piel eczematosa o irritada y quemaduras
solares.**

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Utilizar sólo en piel intacta.

**Evitar el contacto con los ojos y mucosas. En caso de contacto accidental con los
ojos, se debe efectuar un lavado con abundante agua, para evitar que se puedan
producir manchas opacas en la córnea. En caso de contacto con los labios, se puede
notar un sabor amargo y un ligero efecto anestésico.**

Aplíquese únicamente sobre pequeñas superficies.

**Durante el tratamiento con hidroquinona, es esencial proteger del sol la zona tratada
ya que la mínima exposición al sol puede reactivar la producción de melanina.**

Este producto no se puede utilizar para prevenir las quemaduras solares.

**En personas con la piel muy oscura los efectos de la hidroquinona pueden ser menos
visibles.**

**En algunas personas, especialmente las que tienen la piel sensible, pueden aparecer
reacciones de hipersensibilidad. Para prevenir esto, es aconsejable aplicar una
pequeña cantidad del producto en la parte interna del antebrazo durante, por lo
menos, 24 horas. Si se produce una fuerte irritación, se debe descartar la utilización
de este producto.**

**En algunos casos puede aparecer un oscurecimiento o irritación transitoria de la piel;
si persiste se debe interrumpir el tratamiento.**

**La despigmentación no es inmediata, puesto que la hidroquinona sólo interfiere en
la formación de nueva melanina, y es sólo temporal, ya que cuando se interrumpe el
tratamiento se reanuda la producción de melanina. La despigmentación puede**

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mantenerse entre 2 y 6 meses después de finalizar el tratamiento. Cuanto más oscuras son las lesiones antes se repigmentan.

Aunque el tratamiento no lleva a una completa desaparición de las manchas, los resultados son a menudo satisfactorios.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso tópico de hidroquinona en la fertilidad, embarazo y/o la lactancia, por lo que se desaconseja su uso.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

DOSIFICACIÓN

Niños menores de 12 años:

No se ha establecido la eficacia y seguridad en esta población por lo que no se recomienda en este grupo de edad.

Adultos y niños mayores de 12 años:

Lavar y secar la zona afectada de la piel. Aplicar una pequeña cantidad de producto 2 veces al día (mañana y noche) exclusivamente sobre la mancha hasta obtener el efecto deseado, para lo que pueden ser necesarias varias semanas de tratamiento.

Lavar las manos con jabón después de la aplicación del producto, ya que la hidroquinona puede producir manchas reversibles en las uñas.

Este medicamento no se debe utilizar en ningún caso más de 6 meses.

Si no se observa mejoría tras 2 meses de tratamiento, éste se deberá interrumpir y el dermatólogo deberá evaluar la situación clínica.

Se debe interrumpir la utilización del producto cuando desaparezcan las manchas.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Tópica (externa)

INTERACCIONES

La utilización simultánea de la hidroquinona con peróxidos (por ejemplo: agua oxigenada, peróxido de benzoilo, etc), puede producir una coloración temporal de la piel, debido a la oxidación de la hidroquinona. Esta coloración temporal se elimina

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



interrumpiendo el uso de uno de estos, medicamentos y lavando la zona de aplicación con un jabón suave.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que se relacionan a continuación han sido clasificadas por órgano, sistemas y frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: eritema.

Raras: sensibilidad cutánea aumentada y hiperpigmentación de la piel.

Muy raras: ocronosis y leucodermia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: escozor en el lugar de aplicación.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento.

CONDICIÓN DE VENTA

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA 13.1.13.0.N10

Adicionalmente, se aclara conforme a los conceptos de Acta No. 36 de 2008, numeral 2.2.8. y Acta No. 28 de 2009, numeral 2.5.53., se procederá a actualizar el listado de normas farmacológicas en el sentido de retirar el medicamento Hidroquinona crema 5% y se procederá a incluir en listado Hidroquinona crema al 2%.

3.1.13.5 OFTALMOTRIFRESH® solución oftálmica

Expediente : 20051454

Radicado : 2017104591 / 20201208836

Fecha : 09/11/2020

Fecha CR : 08/07/2021

Interesado : LABORATORIOS INCOBRA S.A./Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada mL contiene 14 mg de alcohol polivinílico

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre indicaciones, posología, contraindicaciones advertencias y precauciones, para el producto en mención, teniendo en cuenta que una vez revisada la base de datos, no se encontró esta información farmacológica en conceptos de actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y concentración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de renovación del Registro Sanitario, el usuario allega esta información farmacológica como respuesta al auto sugiriendo ser enviada a evaluación por parte de la comisión revisora.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo alcohol polivinílico; en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

COMPOSICIÓN:

Cada mL contiene 14 mg de alcohol polivinílico

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución oftálmica

INDICACIÓN:

Lubricante ocular, lágrimas artificiales, sequedad, irritación ocular presentes en la queratitis seca o en cualquier otra afección en las que escasean o faltan las lágrimas naturales.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Descontinuar el uso del producto y consultar de inmediato con un medicado si: Se experimenta dolor ocular, se experimentan cambios en la visión, el cuadro de enrojecimiento o irritación ocular empeora o persiste o dura más de 24 horas.

Puede causar irritación. Evite el contacto con lentes de contacto blandos, remuévalos antes de la aplicación y espere al menos 15 minutos antes de la inserción.

La medicación ocular concomitante debe administrarse 5 minutos antes de la aplicación de este producto.

No utilizar si la solución cambia de color o se enturbia.

Para evitar la contaminación del frasco gotero, no poner en contacto el pico con el ojo o cualquier otra superficie. Cerrar el frasco gotero inmediatamente después del

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



uso. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares, con la subsecuente disminución de la visión.

DOSIFICACIÓN

Adultos: Aplicar 1 gota en el ojo 2-4 veces al día. La dosis puede ser aumentada en caso necesario.

Población pediátrica: No hay datos disponibles

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Oftálmica

INTERACCIONES

Prolonga el tiempo de contacto con la superficie ocular cuando se administra simultáneamente con otros medicamentos oculares.

REACCIONES ADVERSAS

Categorías de frecuencia: 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 $1/1000$); Muy raras ($1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad

Trastornos oculares:

Frecuencia no conocida: irritación ocular, dolor ocular, hiperemia ocular, aumento del lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, prurito ocular.

CONDICIÓN DE VENTA

Sin formula facultativa

Adicionalmente, se aprueba la información farmacológica presentada por el interesado mediante radicado 2017104591

Norma Farmacológica 11.3.12.0.N10

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.13.6 ZECIDIN 100MG/5ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20194698
Radicado : 20201245218
Fecha : 18/12/2020
Interesado : BLAU FARMACEUTICA COLOMBIA S.A.S / Grupo de Registros
Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición:

Cada 5 mL de solución inyectable contiene 100 mg de citarabina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar la información farmacológica del producto CITARABINA 100mg/5mL SOLUCION INYECTABLE, toda vez que el producto figura en esta concentración y forma farmacéutica en la norma farmacológica 6.0.0.0.N10 pero no se encontró concepto en actas.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo: CITARABINA; en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada mL de solución inyectable contiene 20 mg de citarabina
Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de citarabina
Cada mL de solución inyectable contiene 100 mg de citarabina

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia meníngea. Mantenimiento y remisión de la leucemia mielocítica aguda de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos. Los mejores resultados a menudo se obtienen con terapia de combinación

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la citarabina o a alguno de los excipientes

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias

Debe realizarse una estrecha monitorización en los pacientes en tratamiento con Citarabina. El tratamiento con citarabina se debe realizar exclusivamente en régimen hospitalario.

La citarabina es un potente depresor de la médula ósea. El tratamiento deberá iniciarse con precaución en pacientes con depresión medular preexistente inducida farmacológicamente. Como consecuencia de su efecto sobre la médula ósea, pueden aparecer leucopenia, trombocitopenia y anemia. Los pacientes que reciban este fármaco deberán someterse a una estrecha vigilancia médica y durante la terapia de inducción deberán realizarse diariamente recuentos leucocitarios y de plaquetas. Deberán realizarse exámenes de médula ósea frecuentes después de que los blastocitos hayan desaparecido de la sangre periférica. Se dispondrá de las medidas necesarias para tratar las posibles complicaciones derivadas de la depresión medular como, por ejemplo, infecciones derivadas de la granulocitopenia y hemorragias secundarias a trombocitopenia.

Se han producido reacciones anafilácticas con el tratamiento con citarabina con un caso de anafilaxia que causó parada cardiorrespiratoria aguda y que requirió reanimación. Ello se produjo inmediatamente después de la administración intravenosa de citarabina.

Se ha descrito toxicidad grave, y en ocasiones mortal, del SNC y los aparatos digestivo y respiratorio (distintas de las observadas con pautas terapéuticas convencionales de citarabina) tras administrar algunas pautas posológicas experimentales de citarabina. Estas reacciones incluyen toxicidad corneal reversible; disfunción cerebral y cerebelosa, normalmente reversible; somnolencia; convulsiones; úlceras gastrointestinales graves, incluyendo neumatosis quística intestinal, que provoca peritonitis; septicemia y absceso hepático, y edema pulmonar.

Precauciones

En caso de depresión medular con recuento de leucocitos polimorfonucleares por debajo de 1.000/mm³ o el plaquetario por debajo de 50.000/mm³, se suspenderá o modificará el tratamiento. Aunque se suspenda el tratamiento, la disminución de elementos formes en sangre periférica puede continuar, alcanzando los niveles más bajos entre los 12 y los 24 días. Si está indicado, se restablecerá la terapia cuando aparezcan signos claros de recuperación medular, tras sucesivos estudios de la médula ósea. Puede producirse una pérdida de control de la enfermedad en pacientes

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en los que no se administre el fármaco de nuevo hasta que se restablezcan los valores normales de elementos formes en sangre periférica.

Durante el tratamiento con citarabina pueden aparecer náuseas y vómitos de horas de duración, cuando se administran dosis altas por vía intravenosa de forma rápida. Este problema tiende a ser menos grave cuando el fármaco es perfundido.

Se ha descrito dolor abdominal a la palpación (peritonitis) y colitis con guayacol en heces positivo, con neutropenia y trombocitopenia concurrente, en pacientes tratados con dosis convencionales de citarabina en combinación con otros fármacos. Los pacientes han respondido al tratamiento farmacológico no quirúrgico.

Se han producido neuropatías sensoriales y motoras periféricas tras la consolidación con dosis altas de citarabina, daunorubicina y asparaginasa en pacientes adultos con leucemia no linfocítica aguda. Debe monitorizarse la posible aparición de neuropatías en pacientes tratados con dosis altas de citarabina, ya que posiblemente sea necesario alterar la pauta posológica para evitar trastornos neurológicos irreversibles.

Tras la administración de dosis altas de citarabina se ha observado toxicidad pulmonar grave, y en ocasiones mortal, síndrome de distrés respiratorio en adultos y edema pulmonar.

Se han descrito casos de cardiomiopatía con muerte subsiguiente tras tratamiento experimental con dosis altas de citarabina en combinación con ciclofosfamida cuando se usa en la preparación para el trasplante de médula ósea. Esto podría depender de la pauta posológica.

En algunos pacientes, se ha producido tromboflebitis en el lugar de la inyección o perfusión y en el lugar de la inyección subcutánea. Raramente se ha observado dolor e inflamación.

Una importante fracción de la dosis administrada se metaboliza a nivel hepático. Se utilizará con precaución, considerando una posible disminución de la dosis, en pacientes con deterioro de la función hepática o renal pues en estos pacientes es mayor la probabilidad de que aparezcan efectos tóxicos en el sistema nervioso central si se administran dosis elevadas.

Se deben realizar controles analíticos periódicos de la función hepática, renal y medular en pacientes que estén recibiendo citarabina.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas graves, desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares, la mayoría de ellos en personas jóvenes y adolescentes a los que se les había

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administrado citarabina por vía intravenosa en combinación con metotrexato por vía intratecal.

Al igual que otros agentes citotóxicos, citarabina puede inducir hiperuricemia, como consecuencia de un extenso catabolismo purínico que acompaña a una rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Deberán evaluarse los niveles de ácido úrico en sangre, así como los de potasio, fosfato de calcio y creatinina, después del tratamiento inicial. Hidratar, alcalinizar la orina y llevar a cabo una profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia puede reducir al mínimo las potenciales complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Se tendrá precaución en pacientes a quienes se administre la citarabina en terapia combinada con glucósidos cardíacos, con otros agentes quimioterápicos y con agentes antiinfecciosos como gentamicina y fluorocitosina.

Efectos inmunosupresores/aumento de la sensibilidad a infecciones. La administración de vacunas de virus vivos o atenuados en pacientes inmunocomprometidos por el uso de agentes quimioterápicos, incluyendo citarabina, puede provocar infecciones graves o mortales. En pacientes en tratamiento con citarabina, no se deben administrar vacunas de virus vivos. Se podrán administrar vacunas muertas o inactivadas, aunque la respuesta puede verse disminuida.

La administración intravenosa del conservante alcohol bencílico se ha asociado con un acontecimiento adverso grave y mortal en pacientes pediátricos, incluyendo neonatos, caracterizado por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, respiración jadeante, fallo cardiovascular y anomalías hematológicas (“Síndrome de distrés respiratorio”).

Aunque una dosis terapéutica normal de producto libera habitualmente unas cantidades de alcohol bencílico que son significativamente inferiores a las notificadas en relación con el síndrome de distrés respiratorio, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual se produce toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad de desintoxicación del hígado.

Los niños prematuros y de bajo peso al nacer son los que tienen más posibilidades de desarrollar toxicidad. Si se administra citarabina a dosis altas o por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Embarazo

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con citarabina.

No hay estudios sobre el uso de citarabina en mujeres embarazadas. La citarabina ha demostrado ser teratogénico en algunas especies animales. Solamente si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto, se valorará la administración del fármaco a mujeres embarazadas o en edad fértil.

Debido al efecto citotóxico de la citarabina, se pueden producir malformaciones en el feto. Este riesgo es menor en mujeres expuestas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se advertirá a las pacientes en edad fértil y pacientes embarazadas en tratamiento con citarabina del riesgo existente para el feto y de la conveniencia de la continuación del embarazo.

Lactancia

Debido a que se desconoce si la citarabina se excreta en la leche materna y los posibles efectos adversos que podría producir en el lactante, se recomienda suspender la lactancia materna.

Fertilidad

La citarabina puede ser genotóxica. Los hombres que están siendo tratados con citarabina deberían usar métodos contraceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta seis meses después una vez finalizado. Se les habrá de informar de la posibilidad de preservar semen antes de comenzar el tratamiento con citarabina debido al potencial riesgo de infertilidad tras el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No ha habido notificaciones que explícitamente relacionaran los efectos del tratamiento con citarabina sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Los pacientes que reciben quimioterapia pueden experimentar una reducción de la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria, y debe advertírseles de esta posibilidad y de que deben evitar estas tareas en tal caso.

DOSIFICACIÓN

Forma de administración

La administración de Citarabina, como el resto de los citostáticos, deberá ser realizada por personal con experiencia en la utilización de quimioterapia.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Citarabina puede administrarse por vía intravenosa como inyección rápida (en bolo) o en perfusión, por vía subcutánea y por vía intratecal.

Dosis totales altas son mejor toleradas cuando se administran en bolo que en perfusión lenta, aunque no se ha podido demostrar una diferencia clara entre ambos tipos de administración. Cuando se administre citarabina por vía intravenosa a dosis altas o bien por vía intratecal, no se deben emplear disolventes que contengan alcohol bencílico. Una práctica habitual es realizar la reconstitución con suero salino al 0,9% libre de conservantes y usar inmediatamente.

Posología

Para obtener óptimos resultados terapéuticos y mínimos efectos adversos, la dosis de citarabina habrá de estar basada en la tolerancia del paciente y en la respuesta clínica y hematológica según los protocolos de tratamiento existentes.

La posología se adaptará convenientemente a cada tratamiento, debido a que citarabina puede ser utilizada sola o en combinación con otros agentes. Es altamente recomendable consultar protocolos específicos de tratamiento. Como pauta orientativa:

Leucemia mieloide aguda:

La dosis habitual en monoterapia para inducción de la remisión de la leucemia mieloide aguda son 200 mg/m²/24 horas en perfusión continua durante 5 días y repitiendo el ciclo cada 2 semanas aproximadamente.

En quimioterapia combinada con otros agentes, la dosis habitual para inducción de la remisión en leucemia mieloide aguda es de 100-200 mg/m²/24 horas en bolo o en perfusión durante 5-10 días.

La terapia de mantenimiento se inicia después de la inducción o una vez alcanzada la remisión. La posología varía de un paciente a otro. Se administra, generalmente en monoterapia, en una dosis única de 1 o 1,5 mg/kg/día por vía subcutánea a intervalos de 1- 4 semanas o una dosis de 70-200 mg/m² diariamente en bolo o en perfusión durante 2-5 días, a intervalos de un mes.

En pacientes con leucemia aguda secundaria o refractaria se han utilizado dosis de citarabina, sola o en combinación con otros agentes quimioterápicos, de 2-3 g/m² en perfusión de 1-3 horas, cada 12 horas durante 6 días.

Leucemia linfóide aguda:



Citarabina se administra en combinación con otros agentes antineoplásicos como parte de complejos tratamientos para la inducción y consolidación de la remisión de la leucemia linfóide aguda. Consulte protocolos de tratamiento existentes para la dosis y vía de administración de la citarabina en monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Leucemia mieloide crónica:

Consulte protocolos de tratamiento existentes para la dosis y vía de administración de la citarabina en monoterapia o en terapia combinada con otros agentes antineoplásicos.

Leucemia meníngea:

Citarabina se ha utilizado por vía intratecal para el tratamiento de la leucemia aguda en un rango de dosis de 5-75 mg/m². Se puede administrar una vez al día durante 4 días o una vez cada 4 días. La dosis usada más frecuentemente es de 30 mg/m² cada 4 días hasta la normalización del líquido cefalorraquídeo, seguido de un ciclo de tratamiento adicional. El esquema de dosificación se suele determinar en función del tipo y la gravedad de las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, así como de la respuesta del paciente a terapias previas.

Citarabina se ha utilizado por vía intratecal en terapia combinada con hidrocortisona y metotrexato como profilaxis de leucemia meníngea en niños recientemente diagnosticados de leucemia linfóide aguda, así como también en el tratamiento de la leucemia meníngea.

Población pediátrica

Las dosis en niños son similares a las dosis en adultos. No se ha establecido la seguridad de este medicamento para su uso en lactantes.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática La citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal ya que el hígado es el principal lugar de la inactivación de la citarabina y de su metabolito, el uracil arabinósido, que se excretan en la orina. El metabolito no es farmacológicamente activo, aunque su acumulación en el sistema nervioso central puede dar lugar a una toxicidad cerebelosa aguda. Sobre esta base, se recomienda que el límite para la sustancia relacionada, el uracil arabinósido, no sea superior a 0,2 mg/mL para garantizar una mayor seguridad del paciente.

No existe suficiente información procedente de estudios clínicos que permitan hacer recomendaciones posológicas claras para estas poblaciones de pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada Se ha informado que la edad avanzada es un factor de riesgo de toxicidad neurológica incluyendo toxicidad del cerebelo. La citarabina se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada (pacientes >60 años).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:

Intravenosa, subcutánea e Intratecal

INTERACCIONES

Glucósidos cardíacos: En pacientes tratados con beta-acetildigoxina y regímenes quimioterápicos que contienen ciclofosfamida, vincristina y prednisona, con o sin Citarabina o procarbina, se observó un descenso reversible en las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la digoxina y un descenso en la excreción renal del glucósido. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas en equilibrio de digitoxina no parecen verse alteradas. Por ello, se recomienda la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina en los pacientes que reciben similar combinación quimioterápica con Citarabina. En tales pacientes, la utilización de digitoxina puede ser una alternativa.

Agentes antiinfecciosos: En un estudio in vitro de interacción entre gentamicina y citarabina se demostró que la citarabina podría antagonizar la actividad de la gentamicina frente a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Este estudio sugiere que, en pacientes que estén en tratamiento con citarabina y sean tratados con gentamicina por una infección por *Klebsiella pneumoniae*, la falta de una pronta respuesta terapéutica podría indicar la necesidad de reevaluar el tratamiento antibiótico.

En un paciente tratado con citarabina y fluorocitosina se observó una posible inhibición de eficacia de este último, que puede ser debida a una potencial inhibición competitiva de su captación.

Metotrexato: Cuando se administra citarabina por vía intravenosa junto con metotrexato por vía intratecal, puede aumentar el riesgo de reacciones adversas neurológicas graves tales como dolor de cabeza, parálisis, coma y episodios similares a accidentes cerebrovasculares.

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

La citarabina es un potente supresor de la médula ósea. En consecuencia, anemia, leucopenia y trombocitopenia son las principales reacciones adversas junto con megaloblastosis y disminución de los reticulocitos. La gravedad de éstas depende

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de la dosis y pauta de dosificación. Pueden aparecer también cambios morfológicos en las células del frotis sanguíneo.

Tras la administración de citarabina durante 5 días en perfusión lenta o inyección rápida de 50 mg/m² a 600 mg/m², la depresión de las células blancas de la médula ósea sigue un curso bifásico. Independientemente de los recuentos iniciales, los niveles de dosis o la pauta de dosificación, se produce un descenso inicial que comienza durante las primeras 24 horas llegando al punto más bajo entre los días 7 y 9, seguido de un breve ascenso que alrededor del día 12 alcanza el punto más alto. Una segunda y más profunda caída alcanza su punto más bajo entre los días 15-24 seguido de un rápido ascenso a los niveles basales en los 10 días posteriores.

Infecciones e infestaciones

El tratamiento con citarabina, sola o en combinación con otros inmunosupresores, se ha relacionado con la aparición de infecciones víricas, bacterianas, fúngicas, parasitarias o saprofiticas. Estas infecciones pueden ser leves o, en algunos casos, graves y mortales.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Síndrome de la citarabina

El síndrome de la citarabina se caracteriza por fiebre, mialgia, dolor óseo/articular, ocasionalmente dolor torácico, erupción maculopapular, conjuntivitis y malestar. Ocurre aproximadamente 6-12 horas después de su administración. Pueden emplearse corticoesteroides como profilaxis y tratamiento; si el paciente responde al tratamiento con corticoides, se puede continuar con el tratamiento con citarabina.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas notificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

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

Raras ($\geq 1/10.000 < 1/1.000$)

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

Tabla de reacciones adversas (terapia convencional y dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Muy frecuentes	Septicemia, neumonía, infección ^a
Frecuencia no conocida	Celulitis en la zona de inyección



Trastornos de la sangre y del sistema linfático:	
Muy frecuentes	Insuficiencia de médula ósea, trombocitopenia, anemia, anemia megaloblástica, leucopenia, recuento de reticulocitos disminuido
Trastornos del sistema inmunológico:	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, edema alérgico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	
Frecuencia no conocida	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso:	
Frecuencia no conocida	Neurotoxicidad, neuritis, mareo, cefalea
Trastornos oculares:	
Frecuencia no conocida	Conjuntivitis^b
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Pericarditis, bradicardia sinusal
Trastornos vasculares:	
Frecuencia no conocida	Tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Frecuencia no conocida	Disnea, dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuentes	Estomatitis, ulceración de la boca, úlcera anal, inflamación anal, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal
Frecuencia no conocida	Pancreatitis, úlcera esofágica, esofagitis
Trastornos hepatobiliares:	
Muy frecuentes	Función hepática anormal
Frecuencia no conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy frecuentes	Alopecia, erupción
Frecuentes	Úlcera de la piel
Frecuencia no conocida	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria, prurito, efélides
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo:	
Muy frecuentes	Síndrome de la citarabina

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios:	
Frecuencia no conocida	Alteración renal, retención urinaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	
Muy frecuentes	Pirexia
Frecuencia no conocida	Dolor torácico, reacción en la zona de inyección ^c
Exploraciones complementarias:	
Muy frecuentes	Biopsia anormal de médula ósea, frotis de sangre anormal
^a Puede ser leve, pero se podría agravar y llegar, en ocasiones, a ser mortal. ^b Puede cursar con erupción y ser hemorrágica con tratamientos en dosis altas. ^c Dolor e inflamación en la zona subcutánea de inyección.	

Reacciones adversas a dosis altas

En la siguiente tabla se relacionan las reacciones adversas notificadas en asociación con el tratamiento en dosis altas:

Tabla de reacciones adversas (dosis altas)

Infecciones e infestaciones:	
Frecuencia no conocida	Absceso hepático
Trastornos psiquiátricos:	
Frecuencia no conocida	Cambio de personalidad ^a
Trastornos del sistema nervioso:	
Muy frecuentes	Trastorno cerebral, trastorno cerebeloso, somnolencia
Frecuencia no conocida	Coma, convulsión, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensorial
Trastornos oculares:	
Muy frecuentes	Trastorno de la córnea
Trastornos cardíacos:	
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales:	
Frecuentes	Colitis necrosante
Frecuencia no conocida	Necrosis gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pneumatosis intestinal, peritonitis

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares:	
Frecuencia no conocida	Daño hepático, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Frecuentes	Exfoliación de la piel

^aEl cambio de personalidad se notificó en asociación con la disfunción cerebral y cerebelosa.

^bCon muerte subsiguiente.

Otras reacciones adversas

En los pacientes tratados con dosis intermedias experimentales de citarabina (1 g/m²), con y sin otros quimioterapéuticos (amsacrina, daunorubicina, etopósido), se ha notificado una neumonitis intersticial difusa, sin causa evidente, que puede haber estado relacionada con la citarabina.

Después de un tratamiento experimental a dosis altas con citarabina para el tratamiento de leucemia recidivante se ha notificado síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionó rápidamente a edema pulmonar, y cardiomegalia radiológicamente significativa; se ha notificado desenlace mortal.

Administración intratecal

Las reacciones adversas más frecuentes que se han notificado tras la administración intratecal son náuseas, vómitos y fiebre; estas reacciones son leves y autolimitadas. Se han notificado casos de paroplejía. También se notificaron casos de leucoencefalopatía necrosante con o sin convulsiones; algunos de estos pacientes también habían sido irradiados a nivel del sistema nervioso central y tratados con metotrexato e hidrocortisona. Se han notificado también casos de neurotoxicidad aislada. Se han notificado dos casos de ceguera en pacientes cuyo tratamiento había consistido en quimioterapia sistémica, radiación profiláctica a nivel del sistema nervioso central y citarabina administrada por vía intratecal.

CONDICIÓN DE VENTA:

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA 6.0.0.0.N10

3.1.13.7 FOLINATO DE CALCIO 10 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente: 20202204
Radicado: 20211089016
Fecha: 06/05/2021

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 10,8 mg de folinato cálcico, equivalente a 10 mg de ácido folínico

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química, solicita a la Sala especializada de Medicamentos conceptuar sobre el Inserto Versión 01 Marzo 2021, allegado mediante radicado 20211089016 de 06/05/2021 para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con principio activo: **ÁCIDO FOLÍNICO**; en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

COMPOSICIÓN:

Cada mL de solución inyectable contiene 10,8 mg de folinato cálcico, equivalente a 10 mg de ácido folínico

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución inyectable

INDICACIONES:

El folinato cálcico está indicado para disminuir la toxicidad y tratar la sobredosis de 5-fluorouracilo y los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica en adultos y niños.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al folinato cálcico, o a alguno de los excipientes.

Anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas debido a la deficiencia de vitamina B12.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

El folinato cálcico solo debe administrarse por inyección intramuscular o intravenosa, y no debe administrarse por vía intratecal. Se ha producido muerte cuando se administró ácido folínico por vía intratecal después de una sobredosis intratecal de metotrexato.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



General

El folinato cálcico sólo debe utilizarse con metotrexato o 5-fluorouracilo bajo la supervisión directa de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos cancerígenos.

El tratamiento con folinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias resultantes de la deficiencia de vitamina B12.

Muchos productos medicinales citotóxicos- inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN- conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mecaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido folínico.

En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína, primidona, y succinimidas, existe un riesgo aumentado en la frecuencia de ataques debido a la disminución de las concentraciones plasmáticas de fármacos antiepilépticos. Se recomienda la monitorización, clínica, posiblemente la monitorización de las concentraciones plasmáticas y, si es necesario, la adaptación de dosis de fármacos antiepilépticos durante la administración de folinato cálcico y después de la discontinuación.

Folinato cálcico / 5-fluorouracilo

El folinato cálcico puede aumentar el riesgo de toxicidad del 5-fluorouracilo, particularmente en pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados. Las manifestaciones más frecuentes son leucopenia, mucositis, estomatitis y/o diarrea, que pueden ser limitantes de la dosis.

El uso combinado de 5-fluorouracilo/folinato cálcico no debe ser iniciado ni mantenido en pacientes con síntomas de toxicidad gastrointestinal, independientemente de la severidad, hasta que todos estos síntomas hayan desaparecido por completo.

Como la diarrea puede ser una señal de toxicidad gastrointestinal, los pacientes que presenten diarrea deben ser cuidadosamente monitorizados hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente, ya que puede producirse un rápido deterioro clínico que produzca la muerte. Si se presenta diarrea y/o estomatitis, se recomienda reducir la dosis de 5-FU hasta que los síntomas hayan desaparecido por completo. Especialmente los pacientes de edad avanzada y los pacientes con un equilibrio físico debilitado debido a su enfermedad tienen una mayor tendencia a estas toxicidades. Por tanto, debe ponerse especial cuidado cuando se trate a estos pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El folinato cálcico no debe mezclarse con 5-fluorouracilo en la misma inyección o perfusión IV.

Deben monitorizarse los niveles de calcio en pacientes y debería proporcionarse un suplemento de calcio si los niveles de calcio son bajos.

Folinato cálcico / metotrexato

Para detalles específicos sobre la reducción de la toxicidad de metotrexato referirse a la Ficha Técnica de metotrexato.

El folinato cálcico no tiene efecto sobre la toxicidad no hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante del metotrexato y/o precipitación del metabolito en el riñón. Los pacientes que experimentan una eliminación temprana del metotrexato tienen una mayor probabilidad de desarrollar un fallo renal reversible y todas las toxicidades asociadas con el metotrexato (referirse a la Ficha Técnica de metotrexato). La presencia de insuficiencia renal preexistente o inducida por metotrexato está asociada potencialmente con la excreción retrasada de metotrexato y puede aumentar la necesidad de dosis mayores o de un uso más prolongado del folinato cálcico.

Deben evitarse dosis excesivas de folinato cálcico, ya que esto puede desequilibrar la actividad antitumoral de metotrexato, especialmente en tumores del SNC cuando el folinato cálcico se acumula después de tratamientos repetidos.

La resistencia al metotrexato como resultado de un transporte de membrana disminuido implica también resistencia al rescate con ácido folínico ya que ambos medicamentos comparten el mismo sistema de transporte.

Una sobredosis accidental con un antagonista de folatos, como el metotrexato, debe tratarse como una emergencia médica. Cuando el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate de folinato cálcico aumenta, disminuye la efectividad del folinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Cuando se observen anomalías de laboratorio o toxicidad clínica, siempre debe considerarse la posibilidad de que el paciente esté tomando otras medicaciones que interaccionen con el metotrexato (por ejemplo, medicaciones que puedan interferir con la eliminación de metotrexato o unión a la albúmina sérica).

Fertilidad, embarazo y lactancia **Embarazo**

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se han realizado estudios formales con

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



folinato cálcico sobre la toxicidad reproductora en animales. No hay indicios de que el ácido fólico induzca efectos dañinos si se administra durante el embarazo.

Durante el embarazo, el metotrexato sólo debería administrarse en las indicaciones estrictas, donde deben sopesarse los beneficios que el fármaco supone para la madre frente a los posibles riesgos para el feto. Si durante el embarazo o periodo de lactancia debiera realizarse un tratamiento con metotrexato u otros antagonistas de folatos, no hay limitaciones respecto al uso de folinato cálcico con el objeto de disminuir la toxicidad o contrarrestar los efectos. Debe administrarse a una mujer embarazada solo si es claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. El folinato cálcico puede utilizarse durante la lactancia cuando se considere necesario acorde a las indicaciones terapéuticas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay evidencia de que el folinato cálcico tenga efecto sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

DOSIFICACIÓN

Pruebas de laboratorio

Los pacientes tratados con folinato cálcico inyectable después de la terapia con metotrexato, incluyendo la sobredosis inadvertida, o los pacientes con eliminación alterada de metotrexato, deben determinar las concentraciones séricas de creatinina y metotrexato al menos una vez al día.

PH de la orina: en casos de sobredosis de metotrexato o excreción retardada, vigilar según corresponda para garantizar el mantenimiento de un $\text{pH} \geq 7,0$. Se deben evitar durante la terapia los alimentos, bebidas y medicamentos que puedan aumentar la acidez urinaria

Rescate después del tratamiento con metotrexato en dosis altas

La dosis necesaria depende de la cantidad de metotrexato administrada y de si hay alteración de la eliminación de metotrexato. La Tabla 1 proporciona pautas de dosificación para una dosis de metotrexato de 12 a 15 g / m² por infusión intravenosa durante 4 horas.

La inyección de folinato cálcico se inicia 24 horas después del inicio de la perfusión de metotrexato.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tabla 1. Pautas de dosificación

Situación clínica	Datos de laboratorio	Dosis de leucovorina y duración
Eliminación normal del metotrexato (MTX)	Nivel de MTX en suero aproximado 10 mmolar a las 24 horas post administración, 1 mmolar a las 48 horas y < 0,2 mmolar a las 72 horas.	15 mg cada 6 horas durante 60 horas (10 dosis).
Retraso tardío en la eliminación de metotrexato	Nivel sérico de MTX < 0,2 mmolar a las 72 horas y > 0,05 mmolar a las 96 horas	15 mg cada 6 horas hasta que el nivel de MTX sea < 0,05 mmolar
Eliminación temprana retardada de metotrexato y / o evidencia de Lesión renal aguda	Nivel sérico de MTX $\geq$ 50 mmolar a las 24 horas o $\geq$ 5 mmolar a las 48 horas o un aumento del 100% o superior del nivel de creatinina sérica a las 24 horas	150 mg IV cada 3 horas hasta que el nivel de MTX sea < 1 mmolar, después 15 mg IV cada 3 horas hasta que el nivel de MTX sea < 0,05 mmolar

La excreción retardada de metotrexato puede deberse a una acumulación de líquido en el tercer espacio (es decir, ascitis, derrame pleural), insuficiencia renal o hidratación inadecuada.

Los pacientes que experimentan un retraso en la eliminación temprana de metotrexato tienen probabilidades de desarrollar insuficiencia renal reversible. Además de la inyección de folinato cálcico, estos pacientes requieren hidratación y alcalinización urinaria (pH 7,0 o superior), y una estrecha monitorización del estado de líquidos y electrolitos hasta que la concentración sérica de metotrexato haya caído por debajo de 0,05 μ M y se haya resuelto la insuficiencia renal.

Sobredosis inadvertida de metotrexato

La inyección de folinato cálcico debe administrarse lo antes posible después de una sobredosis inadvertida de metotrexato porque la eficacia del folinato cálcico disminuye a medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y folinato cálcico. La dosis recomendada es de 10 mg/m² IV o IM cada 6 horas hasta que la concentración sérica de metotrexato sea inferior a 0,01 μ M.

Las concentraciones séricas de creatinina y metotrexato deben determinarse a intervalos de 24 horas.



Si a las 24 horas la concentración de creatinina sérica ha aumentado un 50% con respecto al valor inicial, o la concentración de metotrexato a las 24 horas es superior a 5 μM o la concentración a las 48 horas superior a 0,9 μM , la dosis de leucovorina cálcica inyectable USP debe aumentarse a 100 mg / m^2 , cada 3 horas hasta que la concentración de metotrexato sea inferior a 0,01 μM .

Debe emplearse de forma concomitante hidratación (3 L/día) y alcalinización urinaria con solución de bicarbonato de sodio.

VIA DE ADMINISTRACIÓN

Intramuscular

Intravenosa

INTERACCIONES

Cuando el folinato cálcico se administra conjuntamente con un antagonista del ácido fólico (por ejemplo, cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede ser reducida o neutralizada completamente.

El folinato cálcico puede disminuir el efecto de las sustancias antiepilépticas: fenobarbital, primidona, fenitoína y succinimidas, y puede aumentar la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de fármacos anticonvulsivos de inductores enzimáticos a causa de que el metabolismo hepático se incrementa cuando los folatos son uno de los cofactores).

La administración concomitante de folinato cálcico con 5-fluorouracilo ha demostrado aumentar la eficacia y toxicidad del 5-fluorouracilo.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado de una sensibilización alérgica, incluidas reacciones anafilactoides, pirexia y urticaria después de la administración parenteral.

Se han notificado náuseas y vómitos con dosis muy altas de folinato cálcico.

Además, pueden producirse reacciones adversas hematológicas, como leucocitopenia y trombocitopenia. Estas reacciones adversas dependen de la dosis y su aparición generalmente se puede disminuir reduciendo la dosis de fármacos citotóxicos. Para controlar estas reacciones adversas, valores hematológicos, p. Ej. Los niveles de leucocitos y trombocitos en sangre y los niveles de electrolitos séricos (p. ej., Na, K, Ca) y creatinina deben controlarse de cerca.

Frecuencia indeterminada

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas, urticaria, hipersensibilidad.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio: Fiebre

Muy raro

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones anafilactoides / anafilácticas (incluido el shock)

Raro

Trastornos del sistema nervioso

Convulsiones y / o síncope

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos mortales, en pacientes que recibieron folinato cálcico en combinación con otros agentes que se sabe que están asociados con estos trastornos. No se puede excluir un papel contribuyente del folinato cálcico en estas apariciones de SJS / TEN.

CONDICION DE VENTA

Con formula facultativa

NORMA FARMACOLOGICA 6.0.0.0.N20

3.1.13.8 FINASTERIDE 1mg

Expediente : 19974819

Radicado : 2017130309

Fecha : 11/09/2017

Interesado : TECNOQUIMICAS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis
Química

Composición:

Cada tableta contiene finasteride usp 1,00000 mg

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: Para El Tratamiento De Hombres Con El Patron Masculino De Perdida Del Cabello (Alopecia Androgenica) Para Incrementar El Crecimiento De Cabello Y Evitar Que Este Se Siga Cayendo.

Contraindicaciones y advertencias:

Mujeres embarazadas o que puedan embarazarse. No está indicado para utilizarlo en mujeres o niños. Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto. Monitorear estrechamente los efectos del medicamento relacionados con el aumento de la incidencia de cáncer de próstata de alto grado. Riesgo de presentar episodios depresivos. Riesgo de cursar con trastornos sexuales, entre los cuales puede presentar disminución de la libido, disfunción eréctil y trastornos de la eyaculación

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química requiere concepto de la Sala Especializadas de la Comisión Revisora concerniente a la renovación del registro sanitario con radicado 2017130309 (expediente 19974819), dado que no cuenta con información farmacológica completa aprobada en actas (Contraindicaciones, advertencias y precauciones).

CONCEPTO: Teniendo en cuenta que los productos farmacéuticos con principio activo finasteride tienen en curso un llamado a revisión de oficio, La Sala considera pertinente esperar la respuesta al mismo antes de emitir un concepto.

3.1.13.9 KANDIX-V CREMA VAGINAL

Expediente : 20176565

Radicado : 20201023487 / 20211050549

Fecha : 16/03/2021

Interesado : WHESTHER PHARMACEUTICAL S.A./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100g de crema vaginal contiene clindamicina fosfato 2,31 g. equivalente a clindamicina base 2,00000 g + clotrimazol 2,00000 g

Forma Farmacéutica: crema vaginal

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado. Lo anterior para dar continuidad al estudio de solicitud de registro sanitario nuevo con pago de tarifa 1001-7, con número de radicado inicial 20201023487 de 07/02/2020

CONCEPTO: La presente unificación aplica para los productos que contengan como principio activo la combinación de Clindamicina fosfato y Clotrimazol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

PRINCIPIO ACTIVO: CLINDAMICINA FOSFATO 2,31 G. EQUIVALENTE A CLINDAMICINA BASE 2,00000 g CLOTRIMAZOL 2,00000 g

FORMA FARMACEUTICA: Crema vaginal

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INDICACIONES: Infecciones vaginales mixtas producidas por hongos y bacterias sensibles a los componentes

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al clotrimazol a la clindamicina o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicado en pacientes con historia de hipersensibilidad a la clindamicina o a la Lincomicina. Puede usarse a partir del segundo trimestre del embarazo.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias y precauciones especiales relacionadas con Clindamicina

Se debe investigar mediante pruebas de laboratorio adecuadas, la existencia de otras infecciones incluyendo *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* e infecciones gonocócicas.

La administración de clindamicina por vía vaginal puede ocasionar el sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, particularmente hongos.

Tanto durante como después del tratamiento antimicrobiano pueden presentarse síntomas que sugieran colitis pseudomembranosa. La colitis pseudomembranosa se asocia con casi todos los agentes antibacterianos, clindamicina incluida, y su gravedad puede variar desde leve hasta poner en peligro la vida. Por tanto, este diagnóstico debe considerarse en pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. Los casos moderados pueden mejorar tras la interrupción del tratamiento.

El tratamiento con clindamicina deberá interrumpirse en caso de que aparezca una diarrea; el médico deberá establecer si se trata de una colitis pseudomembranosa, caso en el cual deberá instaurar tratamiento antibiótico adecuado. Los fármacos inhibidores del peristaltismo están contraindicados en esta situación. Se han notificado casos de colitis pseudomembranosa asociada al uso de este medicamento.

Se recomienda precaución a la hora de recetar clindamicina a pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa.

Al igual que ocurre con el resto de las infecciones vaginales, no se recomienda mantener relaciones sexuales durante el tratamiento con este medicamento.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dado que los preservativos y los diafragmas de látex pueden debilitarse si se exponen a los componentes de Clindamicina crema vaginal, no se recomienda el uso de estos productos durante las 72 horas siguientes a la finalización del tratamiento, ya que, su uso en este período podría asociarse con una disminución de la eficacia anticonceptiva y de la protección frente a las enfermedades de transmisión sexual.

Durante el tratamiento con este medicamento no se recomienda la utilización de otros productos vaginales (como tampones e irrigaciones).

Se ha demostrado que clindamicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares.

Población pediátrica

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 16 años

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones locales

Advertencias y precauciones especiales relacionadas con Clotrimazol

Las pacientes inmunocomprometidas, como mujeres con diabetes mellitus, con infección por VIH, SIDA, trasplantadas o en tratamiento con corticoides orales no responden bien a pautas de tratamiento corto.

En esta población además se ha descrito una mayor prevalencia de infecciones causadas por especies de *Candida* no albicans. Se han descrito casos de disminución de la sensibilidad a azoles en candidiasis vulvovaginal causada por especies de *Candida* no albicans. Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por estas especies, por ejemplo *C. glabrata*.

Si el paciente tuviera fiebre (38°C o más), dolor abdominal, dolor lumbar o de espalda, secreciones vaginales acuosas abundantes, náuseas y/o hemorragias vaginales, deberá evaluarse su situación clínica para descartar otro tipo de patologías.

Se debe evitar el contacto con ojos, ya que produciría escozor. Si accidentalmente se produce contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar a un oftalmólogo si fuese necesario. No ingerir.

Si se produce alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspenderse el tratamiento y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias sobre excipientes

Este medicamento puede producir reacciones locales

DOSIFICACION:

Administración y Posología:

Aplicar 5 gr de crema vaginal con la ayuda de un aplicador, preferentemente por la noche, antes de acostarse, con el fin de favorecer la acción local y la absorción vaginal. Duración del tratamiento es de 3 a 7 días, según instrucción médica.

En caso de omitir una dosis, aplicar tan pronto como sea posible, a menos si está casi en el momento de la siguiente dosis programada.

Grupo Etario: mujeres a partir de los 16 años no embarazadas o durante el segundo o tercer trimestre de gestación.

REACCIONES ADVERSAS:

Clindamicina vaginal

Pueden ocurrir efectos colaterales sistémicos ya que se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la dosis vaginal. Rara vez ha ocurrido colitis pseudomembranosa con el uso tópico de la Clindamicina. No ha sido reportada con la administración vaginal.

Frecuente: Cervicitis, vaginitis o prurito vulvovaginal, primariamente debido a Candida albicans (prurito en la vagina o área genital; dolor durante el coito; flujo vaginal espeso blanco sin o con leve olor). Incidencia de 33% en pacientes gestantes y 16% en pacientes no gestantes.

Poco frecuente: Efectos sobre el sistema nervioso central (mareos; cefalea); disturbios gastrointestinales (diarrea; náusea o vómitos; dolor o cólico estomacal).

Rara: Hipersensibilidad (ardor, escozor, enrojecimiento, exantema, hinchazón u otros signos de irritación de la piel que no estaban presentes antes de la terapia).

Clotrimazol vaginal Ocasionalmente ocurre ardor leve.

Rara vez se presenta erupción cutánea, prurito, irritación vulvar, cólico abdominal bajo, distensión abdominal, calambres leves, dolor vaginal durante el coito, dispareunia y un ligero aumento de la frecuencia urinaria.

También se ha reportado ardor o irritación en la pareja sexual.

Con la crema vaginal se ha reportado ardor vaginal, eritema, irritación y cistitis intercurrente.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



INTERACCIONES:

No se han reportado interacciones medicamentosas tras la aplicación vaginal de ambos compuestos.

CONDICION DE VENTA: Con formula médica

VIA DE ADMINISTRACION: Intravaginal

Norma farmacológica: 13.3.1.0.N40

3.1.13.10. ACIDO ASCORBICO SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20187123

Radicado : 20201145499 / 20211066256

Fecha : 08/04/2021

Interesado : ALFONSO CASTRO GUTIERREZ / Grupo de Registros Sanitarios de la
Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada ampolla de 20 mL contiene acido ascorbico 2000,00000 mg

Forma farmacéutica: solucion inyectable

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la evidencia científica clínica sobre la utilidad de esta concentración, cantidad y volumen a administrar del producto en la indicación propuesta, la cual, de acuerdo a la información farmacológica allegada, es:

“Se utiliza para tratar la deficiencia de vitamina C, el escorbuto, la herida retrasada y la curación del hueso, acidificación de la orina y en general como un antioxidante. También se ha sugerido que es un agente antiviral eficaz”.

- Adicionalmente, conceptuar sobre si la indicación *“tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada”*, conceptuada en Acta 20 de 2020 Numeral 3.1.10.1 para la vitamina C inyectable (solo uso intravenoso) se ajusta a la Norma farmacológica 21.4.2.1.N10 (del grupo Suplementos dietéticos) en la que se aprueba el producto Ascorbato de sodio equivalente a Ácido ascórbico, Solución inyectable, 100 mg/mL, o debe ser incluido en una norma diferente y, en ese caso, cuál sería la norma farmacológica correspondiente.

- De igual manera, conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, embarazo, lactancia, dosificación, reacciones adversas) para el producto de la solicitud.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: La presente unificación de información farmacológica se realiza a partir del trámite con radicados 20201145499 / 2021066256 y aplica para las presentaciones de vitamina C, Acido ascórbico, Ascorbato de sodio inyectables en concentraciones hasta de 100 mg / ml y en presentaciones que no excedan los 10 ml.

INDICACIONES: Para el tratamiento por corto tiempo del déficit de vitamina C con manifestaciones clínicas, cuando la vía oral no es posible o es inadecuada.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al (a los) principio (s) activo (s) o a alguno de los excipientes.
- Hiperoxaluria.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

El ácido ascórbico no debe administrarse en dosis más altas o durante una mayor duración que la recomendada; el uso durante largo tiempo de grandes dosis puede producir un aumento de su metabolismo.

El aumento de la ingesta de ácido ascórbico durante un período prolongado puede resultar en un aumento del aclaramiento renal del ácido ascórbico, y puede producirse una deficiencia si su ingesta se reduce o se retira rápidamente.

La sobredosis aguda y crónica de la vitamina C (> 2 g / día) aumenta el riesgo de efectos adversos, incluyendo la formación de depósitos de oxalato de calcio, necrosis tubular aguda, y / o insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia renal: los suplementos de ácido ascórbico en estos pacientes pueden producir niveles plasmáticos elevados y consecuente formación y precipitación de oxalato, por tanto, no deben recibir grandes dosis de ácido ascórbico.

Pacientes con predisposición a padecer cálculos renales: grandes dosis de ácido ascórbico pueden causar cristaluria de oxalato cálcico; se puede producir acidificación de la orina. Se deben extremar las precauciones, evitando el uso prolongado de suplementos de ácido ascórbico.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: la administración de grandes dosis de ácido ascórbico puede dar lugar a anemia hemolítica (hemólisis) en estos pacientes.

En pacientes con anemia falciforme, en raras ocasiones la reducción del pH ha producido una crisis de células falciformes.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pacientes con antecedente de gota: el ácido ascórbico (a grandes dosis) podría producir artritis gotosa en individuos susceptibles y formación de cálculos de ácido úrico.

Pacientes con trastornos en las reservas de hierro (con elevadas reservas de hierro): el consumo de suplementos de vitamina C por estos individuos puede contribuir a daño oxidativo in vivo.

Interferencias con pruebas analíticas

El ácido ascórbico es un potente agente reductor, por lo que puede interferir con numerosas pruebas analíticas basadas en reacciones de óxido-reducción:

Determinación de glucosa en orina: falso aumento de glucosa en orina, aunque no tiene efecto real en los niveles de glucosa en sangre, por el método de sulfato cúprico y falsa disminución de glucosa en orina por el método de la glucosa oxidasa. Consulte el prospecto del medidor o del kit de prueba para determinar si interfiere y para obtener indicación para obtener lecturas exactas de glucemia.

Determinación de creatinina, ácido úrico y fosfatos inorgánicos en orina, suero y sangre oculta en las heces. El uso de pruebas específicas que no dependan de las propiedades reductoras o la interrupción del suplemento diario de ácido ascórbico, evitará cualquier interferencia indeseable.

Medida del paracetamol en orina: falsos negativos; se ha informado que el ácido ascórbico interfiere con los test de cribado basados en hidrólisis y formación de azul de indofenol cromógeno.

Test de sangre oculta en heces: falso guayaco negativo; evitar la administración de vitamina C exógena 48-72 horas antes de la prueba.

Determinación de carbamazepina: falsos incrementos en niveles de carbamazepina, con grandes dosis de ácido ascórbico (mayores de 500 mg al día) y fluoruros (dosis indeterminada), cuando se utiliza el método de Ames ARIS (R).

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

No hay estudios controlados relativos al uso del ácido ascórbico en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos directos o perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Dosis elevadas de vitamina C en mujeres embarazadas pueden producir escorbuto en el recién nacido. Se debe evitar el uso de ácido ascórbico 500 mg o 1000 mg

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



durante el embarazo debido a la dosis de ácido ascórbico que contiene, bastante por encima de los requerimientos diarios de vitamina C.

Lactancia

El ácido ascórbico se excreta en leche materna. No hay datos suficientes sobre los efectos de los suplementos del ácido ascórbico en recién nacidos. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

El producto sólo debe administrarse durante el embarazo o la lactancia cuando se considere esencial por el médico. No debe superarse la dosis recomendada, ya que la sobredosis crónica puede ser perjudicial para el feto y el recién nacido.

Fertilidad

No hay pruebas que sugieran que los niveles endógenos normales de ácido ascórbico causen efectos adversos en la reproducción en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

El producto tiene efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

DOSIFICACION:

300mg/día en niños y entre 500 y 1000mg/día para adultos, como tratamiento de inicio por 7 a 10 días, para continuar con 100mg/día en ambos grupos hasta resolución de las manifestaciones lo que puede demorar 1 a 3 meses según seguimiento médico. Entendiendo que se usará la vía intravenosa solo hasta que se pueda usar de nuevo la vía oral.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas enumeradas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de medicamentos conteniendo ácido ascórbico. La lista de reacciones adversas están basados en informes espontáneos, por tanto no es posible una clasificación según frecuencias de MedDRA.

Trastornos gastrointestinales:

El síntoma más común es la aparición de diarrea, que podría ser debida a los efectos osmóticos del ácido ascórbico en la luz intestinal. También se han registrado náuseas, vómitos, dolor abdominal y gastrointestinal, ardor de estómago, espasmo abdominal y flatulencia; raramente, esofagitis y obstrucción intestinal.

Trastornos del sistema inmunológico:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacción alérgica, reacción anafiláctica, shock anafiláctico. Se han informado de reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones de laboratorio y clínicas, incluyendo síndrome de asma alérgico, reacciones de leve a moderadas que pueden potencialmente afectar la piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular, incluyendo síntomas como erupción, urticaria, edema alérgico y angioedema, prurito, dificultad cardio-respiratoria, y reacciones graves, incluyendo shock anafiláctico.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

En pacientes predispuestos especialmente, se podría producir artritis gotosa y formarse cálculos de ácido úrico.

Trastornos renales y urinarios:

La administración de ácido ascórbico en individuos predispuestos a incremento de formación de cálculos, se ha asociado a la producción de cálculos de oxalato, urato o cistina, o precipitación de medicamentos en el tracto urinario. Los sujetos con mayores riesgos son los que tienen alteración renal.

INTERACCIONES:

- **La acidificación de la orina que produce la administración de ácido ascórbico podría favorecer la eliminación de algunos fármacos y retrasar la de otros.**
- **El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico).**
- **El ácido ascórbico aumenta la excreción renal de anfetamina.**
- **Antiácidos que contienen aluminio: no se recomienda su administración conjunta con ácido ascórbico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, porque podría aumentar la absorción de aluminio y producirse toxicidad.**
- **Hierro: la vitamina C puede aumentar la absorción de sales de hierro desde el tracto gastrointestinal.**
- **Anticoagulantes orales como warfarina y acenocumarol: podría verse modificada su acción por el ácido ascórbico a grandes dosis.**
- **Deferoxamina: el uso concurrente con dosis altas de ácido ascórbico puede potenciar la toxicidad tisular por hierro, con deterioro en la función cardíaca, causando descompensación cardíaca; no debería administrarse ácido ascórbico durante el primer mes de un tratamiento con deferoxamina. El ácido ascórbico debe utilizarse con precaución en estos pacientes y debe controlarse la función cardíaca.**

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Cianocobalamina (vitamina B12):** el ácido ascórbico en grandes dosis podría reducir las cantidades de cianocobalamina disponibles en suero y reservas. Se recomienda administrar el ácido ascórbico al menos 2 horas después de la comida o de tomar suplementos de vitamina B12.
- **Indinavir (inhibidores de la proteasa):** altas dosis de ácido ascórbico disminuyen significativamente la concentración plasmática de indinavir, con probable reducción de su eficacia.
- **Ciclosporina:** datos limitados sugieren que los suplementos antioxidantes como el ácido ascórbico puede reducir los niveles sanguíneos de ciclosporina.
- **Disulfiram:** Dosis crónicas o altas de ácido ascórbico pueden interferir con la eficacia del disulfiram.
- **Hierro:** El ácido ascórbico puede aumentar la absorción de hierro, especialmente en personas con deficiencia de hierro. Pequeños aumentos incrementales de hierro podrían ser importantes en sujetos con condiciones tales como hemocromatosis hereditaria o en sujetos heterocigotos para esta condición, ya que puede exacerbar la sobrecarga de hierro.

CONDICION DE VENTA: Bajo formula médica

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa

La Sala recomienda hacer las siguientes aclaraciones en las Norma farmacológicas:

- **Norma 21.4.2.1 Suplementos vitamínicos:** Suprimirla por cuanto los suplementos vitamínicos no son considerados medicamentos.
- **Norma 21.4.2.1.N10:** debe quedar así: se aceptan como únicos principios activos las siguientes vitaminas y sus concentraciones únicamente para enfermedades relacionadas con su deficiencia. En esta norma se corrige el limite superior permitido de Vitamina C, el cual no es 2000 mg sino 1000mg dado que no hay indicaciones para una posología mayor.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 CONGESTEX® KIDS JARABE

Expediente : 20042266

Radicado : 2017070371 / 20201156565

Fecha : 04/09/2020

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : NOVAMED S.A. / El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada 100ml de jarabe contiene acetaminofén 6,5 g + desloratadina 0,025 g + fenilefrina clorhidrato 0,20 g

Forma farmacéutica: jarabe

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y el peticionario, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de la respuesta al requerimiento realizado por esta dirección en el sentido que sea evaluada la información farmacológica y la posología del producto y si es validada y aceptada por la Sala de Medicamentos, tal como lo presenta y sustenta el usuario en respuesta al requerimiento del Auto No.2020007195 del 07/05/2020

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

3.3.2 DIPIRONA

Radicado : 20211128748

Fecha : 01/07/2021

Interesado : MYRIAM CECILIA DÍAZ DELGADO

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto para los siguientes puntos del principio activo de la referencia en cuanto a lo solicitado mediante Derecho de Petición el cual cita lo siguiente:

-Con respecto al uso que había para la dipirona en el año 2015 antes del mes de junio:

1. Se estaba autorizado para personal médico prescribir dipirona a pacientes alérgicos a la dipirona.
2. Se podía aplicar dipirona de 2.5g/5ml sol inyectable una ampolla intravenosa cada 6 horas Dvas para un total de 2 dosis a un paciente, alérgico? y a otro no alérgico?
3. Se podía aplicar dipirona 1g/2ml solución inyectable cada 8 horas , 1.00 Dvas 2 dosis?

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



4. En una persona alérgica a se le puede aplicar la dipirona de 2.5g/5ml solución inyectable ampolla intravenosa, cada 6 horas por dos dosis se puede aplicar al tiempo, con: omeprazol 40mg polvo liofilizado solución inyectable. 1,00 ampolla intravenosa. cada 24 horas lactado de ringer sol iny bol 500 ml 1 bol intravenosa cada 6 Horas por 4.?

Si no es alérgica es posible combinar estos medicamentos antes indicados con la dipirona?

5. Una persona alérgica a la dipirona le pueden aplicar dipirona 1gr/2ml solución inyectable cada 8 horas 1.OODvas, y adicionalmente al tiempo cefazolina 1g pol liof sol iny 1000,mg intravenosa cada 8 horas,. habiendo sido inyectada 3 horas antes con morfina 10 mg/ml sln iny amp 1ml (alto riesgo) 10mg.intravenosa dosis unica 1.00 DOS UNA DOSIS. Y DOS HORAS POSTERIOR TRAMADOL 50 MG/ML SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA cada 8 horas. y una hora mas tarde metrocolopramida 10 mg/ 2 ml sol iny ampolla de 2 ml intravenosa cada 8 horas 2 dvas 1 dosis?

y cuales son los efectos en una persona de una infeccion nosocomial posterior a una operación de laparotomía exploratoria. Certificada por medico, denominada en este caso *stafilococcus haemolictus*?

6. Agradezco la informacion que me puedan suminsitrar y que esté en lo posible soportada en normas incluyendo las del invima sobre la información de la dipirona y de la creación del Invima como organismo de farmacovigilancia y obligación de cumplir con los lineamientos del Invima por parte de los médicos y de las empresas prestadoras del servicio de salud eps o ips.

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

3.3.3 VENLAFAXINA TABLETAS DE LIBERACIÓN EXTENDIDA

Radicado : 20211130322 / 20211137653

Fecha : 14/07/2021

Interesado : EXELTIS SAS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar dosis máxima de venlafaxina tabletas de liberación extendida aprobada por Invima teniendo en cuenta que en Acta 08 de 2019 ítem 3.1.9.12 , fue aprobado lo siguiente:

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Indicaciones	Máxima dosis	Número de cápsulas
Trastorno Depresivo Mayor	375 mg/día	2 X 150mg cápsulas + 1 X 75mg cápsulas.
Trastorno de ansiedad generalizada	225 mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas
Trastorno de ansiedad social	75 mg/día "No hay evidencia de que una dosis mayor confiera beneficios adicionales"	1 X 75 mg cápsulas; 2 X 37,5 mg cápsulas
Trastorno de pánico	225mg/día	3 X 75mg cápsulas; 1 X 150mg cápsulas + 1 X 75 mg cápsulas

2. Si la dosis máxima aprobada a la fecha es inferior a 375 mg/día, agradecemos por favor indicarnos la alerta sanitaria o títulos de los estudios clínicos de soporte con los cuales los honorables miembros de la Sala avalan una nueva dosificación.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la dosis máxima diaria recomendada para el principio activo venlafaxina es de 225 mg de acuerdo con lo conceptuado en las Actas 12 de 2020 SEM numeral 3.1.9.18 y 02 de 2021 SEM numeral 3.1.9.14. Cualquier presentación que exceda la administración de dosis diaria máxima recomendada, debe ser justificada con los estudios clínicos correspondientes.

3.3.4 FINASTERIDA / DUDASTERIDA

Radicado : 20211142982

Fecha : 22/07/2021

interesado : JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR – REYES ABOGADOS

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora dar respuesta a la consulta específica sobre los fármacos finasteride y dudasteride, realizada por el peticionario en cuanto a:

“no deberían considerarse afectados los procesos de registro sanitario de unos medicamentos, en consideración de los posibles efectos adversos de otro principio activo también prescrito, confidencialmente, para el tratamiento de las mismas enfermedades.”

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos le informa que las evaluaciones farmacéutica, legal y farmacológica se realizan por separado para cada medicamento; en la actualidad cursa un llamado a revisión de oficio a los medicamentos que contienen finasteride como principio activo, según consta en el Acta No. 13 de 2019 SEM, numeral 3.3.1. Una vez los interesados den respuesta al llamado a revisión de oficio la Sala analizará la información y hará las recomendaciones que considere pertinentes para

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



finasteride y, si encuentra mérito, extenderlas a otros principios activos estructural y farmacológicamente relacionados.

3.3.5 CALCITRAL 400

Expediente : 20172635

Radicado : 20191224532 / 20201021545

Fecha : 05/02/2020

Interesado : LABORATORIOS SIEGFRIED S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios

Composición:

Cada 8g de granulado contiene 1.902 g de citrato tricalcico tetrahidratado equivalente a calcio elemental 400,00000 mg. Granulado para reconstituir a solución oral

Forma farmacéutica: granulos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre:

A) la información farmacológica: Indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosis y modo de empleo, conforme el soporte bibliográfico aportado por el peticionario y allegadas como respuesta a los requerimientos de la visita realizada para la obtención del registro sanitario. Aclaramos que en las actas de la comisión revisora actualmente no se encuentran otros conceptos de aprobación para el producto en mención, pero si está incluido en normas farmacológicas 8.2.6.0.N10.

B) Aclarar si el producto corresponde a un Suplemento dietario o a un medicamento, teniendo en cuenta que en el Acta No. 12 del 24 de abril de 1998 numeral 2.10.1, establece que su indicación es Suplemento de Calcio.

C) Conceptuar la condición de venta del producto: Venta libre

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos recomienda no considerar el producto CALCITRAL 400 como medicamento debido a su composición y concentración, por tanto, no debe reivindicar indicación terapéutica y sugiere que el trámite se traslade a la Sala que le corresponda la evaluación de suplementos dietarios.

3.3.6 TYKERB 250 mg TABLETAS

Radicado : 20211078910

Fecha : 23/04/2021

Interesado : NOVARTIS PHARMA AG

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre 2021 al interesado NOVARTIS PHARMA AG. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto TYKERB 250 mg TABLETAS (Acta No. 10 de 2020 SEM numeral 3.1.7.8.).

3.3.7 EXTRACTOS DE ALÉRGENOS

Radicado : 20211116519
Fecha : 16/06/2021
Interesado : ALBA CEBALLOS

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a la siguiente consulta:

Teniendo en cuenta que en Colombia desde hace varios años se vienen importando bajo el concepto de Medicamento Vital no disponibles, los extractos de alérgenos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas, solicito cordialmente la claridad respecto a un extracto que viene desarrollando una compañía Colombiana, la cual consta de una solución de Aero alérgenos obtenidos por ingeniería de proteínas recombinantes bajo el concepto solo de diagnóstico ya que uso está destinado al empleo de la técnica de prick para detección de alergias, o en su lugar debe ser considerado como medicamento toda vez que uso está restringido exclusivamente a diagnóstico y no como los productos que actualmente se permiten importar donde su uso es en diagnóstico y tratamiento.

Si para el uso en diagnóstico, también importante considerar si se trata de un dispositivo médico o si en caso de considerarse medicamento se podría usar por los alergólogos bajo prescripción como un preparado magistral, elaborado bajo las condiciones de Buenas Prácticas de Elaboración.

Lo anterior, con el fin de continuar con el trámite más conveniente ya sea para registro sanitario dependiendo de su clasificación o para su uso en clínica como producto magistral para ser formulado por el especialista.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos recomienda clasificar al producto de loa referencia como medicamento, dado que la deficion de medicamento, del Decreto 677 de 1995, incluye el uso para fines diagnóstico “*in vivo*” y tiene un mecanismo de acción resultante en una respuesta inmunológica, que puede generar efectos adversos. La Sala no recomienda un producto de este tipo para que sea un preparado magistral.

3.3.8 REGISTRO SANITARIO PRODUCTO NUEVO

Radicado : 20211126723
Fecha : 29/06/2021

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : LUZ ADRIANA GARCIA GOMEZ

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto frente a la siguiente consulta:

- *Un producto que es una solución a base de alcohol y aceites, para la desinfección de la cavidad nasal, se debe registrar como medicamento o como Dispositivo medico?..*

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos recomienda que el producto sea tratado como medicamento y debe allegar la información farmacológica que lo sustente.

3.3.9 SALICILATO DE METILO 12% + MENTOL 1%

Expediente : 20186416

Radicado : 20201132619 / 20211144585

Fecha : 23/07/2021

Interesado : Laboratorios Rety de Colombia S.A.S – Retycol S.A.S

Composición:

Cada 100 g de aerosol continene 12 g de Salicilato de Metilo + 1 g de L-mentol

Forma farmacéutica: Aerosol

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 20 de 2020 SEM, numeral 3.1.5.1, respecto a la condición de venta del producto, dado que la Comision Revisora hace un cambio de la condición de venta del producto pasándolo de venta libre a venta con formula facultativa, situación que no fue requerida por parte del Titular del producto y que no obedece a ninguna condición famarcológica en particular, razón por la cual se solicita se proceda aclarar que la condición de venta para los productos cuya composición es Salicilato de Metilo 12% + Mentol 1% es venta libre.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos aclara que la condición de venta para el producto Salicilato de Metilo 12% + Mentol 1% es venta libre.

3.3.10 SITAZIT® 100 mg Tabletas recubiertas SITAZIT® 50 mg Tabletas recubiertas SITAZIT® 25 mg Tabletas recubiertas

Expediente : 20188163 / 20189143 / 20188147

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Radicado : 20201160939 / 20201174561 / 20201160683
Fecha : 09/09/2020 // 25/09/2020 // 09/09/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Sitagliptina
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina
Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Inclusión en normas farmacológicas de los productos SITAGLIPTINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA Tabletas en concentraciones de 25, 50 y 100 mg.
2. Aclarar si el concepto de unificación del Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.13.4 de la Sala Especializada de Medicamentos aplica para las sales Clorhidrato de Sitagliptina y Fosfato Monohidrato de Sitagliptina, ya que el concepto mencionado no especifica la sal del principio activo al cual aplica la unificación de información farmacológica aprobada.
3. Conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia presentados por el interesado en el radicado 20201160939 de 09/09/2020 para SITAZIT® 100 mg TABLETAS CUBIERTAS (Sitagliptina 100 mg TABLETAS CUBIERTAS) y estudios de Bioexención para las concentraciones de SITAZIT® 25 mg TABLETAS CUBIERTAS y SITAZIT® 50 mg TABLETAS CUBIERTAS.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que:

A la consulta de Registros:

1. Inclusión en normas farmacológicas de los productos SITAGLIPTINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA Tabletas en concentraciones de 25, 50 y 100 mg.

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La inclusión en normas se debe realizar mediante el trámite correspondiente Evaluación Farmacológica e inclusión en normas.

2. Aclarar si el concepto de unificación del Acta No. 32 de 2018 numeral 3.1.13.4 de la Sala Especializada de Medicamentos aplica para las sales Clorhidrato de Sitagliptina y Fosfato Monohidrato de Sitagliptina, ya que el concepto mencionado no especifica la sal del principio activo al cual aplica la unificación de información farmacológica aprobada.

Si se determina bioequivalente , podrá ser incluido en Norma Farmacológica, y la información farmacológica que le aplicaría será la del innovador.

3. Conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia presentados por el interesado en el radicado 20201160939 de 09/09/2020 para SITAZIT® 100 mg TABLETAS CUBIERTAS (Sitagliptina 100 mg TABLETAS CUBIERTAS) y estudios de Bioexención para las concentraciones de SITAZIT® 25 mg TABLETAS CUBIERTAS y SITAZIT® 50 mg TABLETAS CUBIERTAS.

El producto de la referencia se encuentra conceptuado en el numeral 3.1.7.1 del presente.

**3.3.11 SITAZIT-M® 50/1000 mg Tabletas recubiertas
SITAZIT-M® 50/850 mg Tabletas recubiertas**

Expediente : 20188241 / 20189120
Radicado : 20201161877 / 20201174218
Fecha : 10/09/2020 // 25/09/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina y 1000 mg de Metformina
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Sitagliptina y 850 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Inclusión en normas farmacológicas de los productos SITAGLIPTINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CLORHIDRATO TABLETA RECUBIERTA en concentraciones de 50 mg + 850 mg y 50 mg + 1000 mg.

2. Aclarar si los conceptos del Acta No. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte numeral 3.3.8 y Acta No. 32 de 2018 SEM numeral 3.1.9.3 aplican para las sales Clorhidrato de Sitagliptina y Fosfato Monohidrato de Sitagliptina, ya que el concepto mencionado no especifica la sal del principio activo al cual aplica.

3. Conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia presentados por el interesado en el radicado 20201161877 de 10/09/2020 para SITAZIT-M® 50/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS y estudio de bioexención para SITAZIT-M® 50/850 mg TABLETAS RECUBIERTAS.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que:

A la consulta de Registros:

1. Inclusión en normas farmacológicas de los productos SITAGLIPTINA CLORHIDRATO EQUIVALENTE A SITAGLIPTINA + METFORMINA CLORHIDRATO TABLETA RECUBIERTA en concentraciones de 50 mg + 850 mg y 50 mg + 1000 mg.

La inclusión en normas se debe realizar mediante el trámite correspondiente Evaluación Farmacológica e inclusión en normas.

2. Aclarar si los conceptos del Acta No. 22 de 2016 SEMPB Primera Parte numeral 3.3.8 y Acta No. 32 de 2018 SEM numeral 3.1.9.3 aplican para las sales Clorhidrato de Sitagliptina y Fosfato Monohidrato de Sitagliptina, ya que el concepto mencionado no especifica la sal del principio activo al cual aplica.

Si se determina bioequivalente, podrá ser incluido en Norma Farmacológica, y la información farmacológica que le aplicaría será la del innovador.

3. Conceptuar sobre los estudios de Bioequivalencia presentados por el interesado en el radicado 20201161877 de 10/09/2020 para SITAZIT-M® 50/1000 mg TABLETAS RECUBIERTAS y estudio de bioexención para SITAZIT-M® 50/850 mg TABLETAS RECUBIERTAS.

El producto de la referencia se encuentra conceptuado en el numeral 3.1.7.2 del presente.

3.4 ACLARACIONES

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.4.1 LAROTRECTINIB SULFATO

Radicado: 20201107241

Fecha: 11/08/2021

Interesado: BAYER A.G. / El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.12.1 en el que la Sala Especializada de Medicamentos indica que el principio activo Larotrectinib sulfato 5mg se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10 pero en dicha norma figura Larotrectinib sulfato 25mg capsulas.

CONCEPTO: La sala aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.12.1 en el sentido que el Larotrectinib sulfato capsulas incluido en normas es el que contiene 25mg.

3.4.2 DUTASTERIDA + TAMSUOLSINA CÁPSULA DURA

Radicado : 20211120532

Fecha : 22/06/2021

Interesado : LABORATORIOS LEGRAND

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta 52 de 2009 numeral 2.1.2.13 en cuanto a la expresión del principio activo TAMSUOLSINA en la norma farmacológica 9.2.0.0.N30, teniendo en cuenta las razones expuestas en el derecho de petición relacionado con el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la Solicitud allegada por el interesado la Sala Especializada de Medicamentos aclara que la asociación del producto corresponde a Dutasterida + Tamsulosina Clorhidrato 500 µg + 400 µg.

NORMA FARMACOLÓGICA: 9.2.0.0.N30



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 13 de octubre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 21 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

