



La salud
es de todos

Minsalud

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 22 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 13 y 17 DE NOVIEMBRE DE 2020

SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 DE NOVIEMBRE DE 2020

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

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro

Dr. Jesualdo Fuentes González

Dr. Manuel José Martínez Orozco

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dra. Diana Milena Calderon Noreña

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

Nayive Rodríguez R.

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

ACTA No. 19 DE 2020

ACTA No. 20 DE 2020

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 Producto Nuevo

3.1.3.1. DOVATO 50 MG + 300 MG TABLETAS RECUBIERTAS CON PELÍCULA

Expediente : 20178953

Radicado : 20201066351

Fecha : 27/03/2020

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 50 mg de Dolutegravir Sódico + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

DOVATO está indicado para el tratamiento de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) en adultos a partir de los 18 años de edad que pesen por lo menos 40 kg, sin resistencia, documentada o por sospecha clínica, a cualquiera de sus componentes antirretrovirales, que no tengan historia de tratamiento antiretroviral y no tengan

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





sustituciones conocidas asociadas con resistencia a los componentes individuales: dolutegravir y lamivudina.

Contraindicaciones:

- DOVATO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes.
- DOVATO está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

Precauciones y advertencias:

Puede ocurrir toxicidad embriofetal cuando se administra durante el tiempo de la concepción y del embarazo temprano. Evitar utilizar en este periodo por el riesgo de defecto del tubo neural.

Se recomienda el uso de metodos efectivos de anticoncepción.

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales relacionadas con dolutegravir y lamivudina. No existen precauciones y advertencias adicionales relacionadas con DOVATO.

Reacciones de hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a inhibidores de la integrasa, incluyendo dolutegravir, y se caracterizan por eritema, hallazgos constitucionales y, en ocasiones, disfunción orgánica incluyendo lesión hepática. DOVATO y otros agentes sospechosos deben suspenderse inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, pero no limitado a, sarpullido severo o sarpullido acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, y debe iniciarse una terapia apropiada. El retraso en suspender el tratamiento con DOVATO o con otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad, puede resultar en una reacción potencialmente mortal.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis:

La acidosis láctica y la hepatomegalia severa con esteatosis, incluyendo casos mortales, han sido reportadas con el uso de antirretrovirales análogos de nucleósidos ya sea solos o

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en combinación, incluyendo 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 DOVATO particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con DOVATO 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:

Es posible que los niveles de lípidos séricos y de glucosa en sangre aumenten durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos y de la glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas de manera clínicamente apropiada.

Síndrome de Reconstitución Inmune:

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral (TAR), puede surgir una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales y ocasionar condiciones clínicas graves o agravamiento los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el TAR. Algunos ejemplos relevantes son la retinitis por citomegalovirus, las infecciones micobacterianas generalizadas y/o focales y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora y se debe iniciar el tratamiento siempre que sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) que ocurren en el contexto de la 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 incrementos en los marcadores hepáticos consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C al inicio de la terapia con dolutegravir. Se recomienda el monitoreo de la química hepática en los pacientes con coinfección por hepatitis B y/o C.

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes coinfectados con el virus de hepatitis B (HBV):

Se debe aplicar una diligencia particular en el inicio o mantenimiento de una terapia efectiva contra la hepatitis B al comenzar la terapia con DOVATO en pacientes coinfectados con hepatitis B. Estudios clínicos y la experiencia poscomercialización de lamivudina han demostrado que algunos pacientes con enfermedad crónica por VHB pueden experimentar evidencia clínica o de laboratorio de hepatitis recurrente al suspender lamivudina, que podría tener consecuencias más graves en pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende el uso de DOVATO en pacientes coinfectados con VHB, se debe considerar el monitoreo periódico de las pruebas de función hepática y los marcadores de replicación del VHB.

Infecciones oportunistas:

Los pacientes que reciben DOVATO o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH. Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación clínica estrecha por parte de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con el VIH.

Transmisión de la infección:

Mientras que ha sido probado que la supresión viral efectiva con la terapia antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Deben tomarse las precauciones necesarias para prevenir la transmisión de acuerdo con las guías nacionales.

Interacciones Farmacológicas:

Debe tenerse precaución al coadministrar medicamentos (con o sin prescripción) que pueden alterar la exposición a dolutegravir o a lamivudina, y al coadministrar medicamentos cuya exposición pueda verse alterada por DOVATO.

La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir.

Dolutegravir no debe coadministrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Por lo tanto, se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda administrar DOVATO 2 horas antes o 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternatively, administrarlo con alimentos. Dolutegravir incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie y se suspenda la coadministración de DOVATO con metformina, para mantener el control glucémico.

Reacciones adversas:

DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, por lo tanto, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos (Tabla 3 y 4). Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, con la amplia gama de otros medicamentos usados en el tratamiento de la infección por el VIH o si son resultado del proceso subyacente de la enfermedad.

Los eventos adversos identificados en un análisis de datos combinados de los estudios clínicos en Fase 2b y en Fase 3 de los componentes individuales se enlistan en la Tabla 3 a continuación, clasificados según los órganos y sistemas (MedDRA) y según la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos del Estudio Clínico

Los datos de seguridad clínica con DOVATO son limitados. Las reacciones adversas observadas para la combinación de dolutegravir y lamivudina en un análisis de datos agrupados de los estudios clínicos Fase 3 (GEMINI-1 y GEMINI-2) fueron generalmente consistentes con los perfiles y con las severidades de las reacciones adversas de los componentes individuales cuando se administraron con otros agentes antirretrovirales.

Solo se observó una reacción adversa emergente del tratamiento con la combinación que no estaba enlistada en la información para prescribir de dolutegravir o lamivudina [Trastornos del sistema nervioso: somnolencia; frecuencia común]. En cuanto a la severidad de las reacciones adversas, no hubo diferencia entre la combinación y los componentes individuales, para cualquiera de las reacciones adversas observadas. Las reacciones adversas emergentes del tratamiento observadas en al menos el 2% de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento del análisis combinado de los estudios GEMINI-1 y GEMINI-2, fueron náuseas, cefalea, diarrea, insomnio y mareo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de DOVATO

Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Poco común		neutropenia anemia trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Hipersensibilidad (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>) Síndrome de reconstitución inmune (<i>ver Advertencias y Precauciones</i>)	
Trastornos psiquiátricos	Común	Ideación suicida (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica) depresión ansiedad insomnio sueños anormales	
	Poco común	Intento de suicidio (particularmente en pacientes con un historial preexistente de depresión o enfermedad psiquiátrica)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	cefalea	
	Común	mareo	cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy común	náuseas diarrea	
	Común	vómito flatulencias dolor abdominal dolor abdominal superior malestar abdominal	náuseas vómito dolor abdominal superior diarrea

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase órgano-sistema	Frecuencia*	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos hepatobiliares	Poco común	hepatitis	elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	eritema prurito	eritema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	fatiga	fatiga malestar fiebre

* Las frecuencias se asignan en función de las frecuencias máximas observadas en los estudios GEMINI agrupados o en los estudios con los componentes individuales.

Cambios en las químicas de laboratorio

Se observaron aumentos en la creatinina sérica dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento con dolutegravir más lamivudina, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. Se observó un cambio medio desde la concentración basal de 10.3 $\mu\text{mol/L}$ (intervalo: -36.3 $\mu\text{mol/L}$ a 55.7 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron pequeños incrementos en la bilirrubina total (sin ictericia clínica) con dolutegravir más lamivudina. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes ya que probablemente reflejen la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Durante la terapia con dolutegravir también se han reportado elevaciones asintomáticas de la creatina fosfoquinasa (CPK) asociadas principalmente con el ejercicio.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos con DOVATO en la población pediátrica.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos poscomercialización

Además de las reacciones adversas incluidas a partir de los datos de los estudios clínicos, las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 4 a continuación han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de dolutegravir y/o de lamivudina en uso con otros agentes antirretrovirales. Estos eventos se han incluido debido a una posible conexión causal con dolutegravir y/o con la lamivudina.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4 Reacciones adversas basadas en la experiencia poscomercialización

Clase órgano-sistema	Frecuencia	Dolutegravir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy rara		aplasia pura de eritrocitos
Trastornos del metabolismo y nutrición	Común		hiperlactatemia
	Rara		acidosis láctica ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy rara		parestesia se han reportado casos de neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales	Rara		Incrementos en la amilasa sérica pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos hepatobiliares	Rara	insuficiencia hepática aguda ²	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común		alopecia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo	Común		artralgia trastornos musculares
	Poco común	artralgia mialgia	
	Rara		rabdomiolisis
Investigaciones	Poco común	aumento de peso	

¹ Acidosis láctica (ver *Advertencias y Precauciones*)

² Se ha reportado insuficiencia hepática aguda en un régimen que contiene dolutegravir. La contribución de dolutegravir en estos casos no está clara.

70041101-22-00-2020-0011
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Ya que DOVATO contiene dolutegravir y lamivudina, cualquier interacción que haya sido identificada individualmente con estos agentes, puede ocurrir con DOVATO. Debido a las diferentes vías metabólicas y de eliminación, no se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre dolutegravir y lamivudina.

Efecto de Dolutegravir y Lamivudina en la Farmacocinética de Otros Agentes

No se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de las enzimas citocromo P450, de la uridinadifosfato glucuronil transferasa (UGT) de los transportadores glicoproteína-P (Pgp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), de la bomba de exportación de sales biliares (BSEP), del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), OATP1B3, del transportador de cationes orgánicos (OCT1) y de la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos (MRP2) o MRP4.

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, UGT1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tuvo un efecto sobre el midazolam, una sonda de CYP3A4. Con base en estos datos, no se espera que dolutegravir afecte la farmacocinética de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (por ejemplo, la transcriptasa reversa y los inhibidores de la proteasa, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes de disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En los estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto clínicamente relevante en 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 etinilestradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador de cationes orgánicos renal 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1) ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). Considerando la exposición in vivo de dolutegravir,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



éste tiene un bajo potencial para afectar el transporte de los sustratos de MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir incrementa las concentraciones plasmáticas de medicamentos cuya excreción depende de OCT2 o MATE1 (dofetilida, pilsicainida o metformina) (ver Tabla 1).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores renales basolaterales: OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética in vivo de los sustratos del OAT, tenofovir y paraaminohipurato, y por lo tanto tiene una baja propensión a causar interacciones farmacológicas a través de la inhibición de los transportadores OAT.

Lamivudina no inhibe ni induce las enzimas CYP (tales como CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) y demuestra una inhibición nula o débil de los transportadores de fármacos OATP1B1, OATP1B3, BCRP y Pgp, OCT3, MATE1 o MATE2-K. Por lo tanto, no se espera que lamivudina afecte las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de estas enzimas o transportadores.

Aunque lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro, tiene un bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de estos transportadores a la dosis terapéutica (300 mg)/exposición.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Dolutegravir y Lamivudina

Dolutegravir se elimina principalmente a través del metabolismo mediante UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp y BCRP; por lo tanto, los medicamentos que inducen estas enzimas o transportadores pueden disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y reducir su efecto terapéutico. La administración conjunta de dolutegravir y otros fármacos que inhiben 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 humano transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 u OCT1, por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan exclusivamente a estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, la hierba de San Juan, etravirina (sin inhibidores de la proteasa potenciados), efavirenz, nevirapina y tipranavir/ritonavir, cada uno, redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir y

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requieren un ajuste de la dosis de dolutegravir a 50 mg dos veces al día. Cuando se requiera un ajuste de la dosis debido a las interacciones farmacológicas, está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY). Se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (TIVICAY), aproximadamente 12 horas después de DOVATO. En estos casos, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.

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. Lamivudina no se metaboliza significativamente por medio de las enzimas CYP. Aunque lamivudina es un sustrato de BCRP y Pgp in vitro, es poco probable que los inhibidores de estos transportadores de salida afecten la disposición de lamivudina debido a su alta biodisponibilidad. Lamivudina es, in vitro, un sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2. Sin embargo, ha sido demostrado que trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores de medicamentos) incrementa las concentraciones plasmáticas de lamivudina; el incremento resultante fue de tal magnitud que no se recomienda un ajuste de la dosis, ya que no se espera que tenga significancia clínica. Lamivudina es un sustrato del transportador de la recaptación hepática OCT1. Como la eliminación hepática desempeña un papel menor en la depuración de lamivudina, es poco probable que las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 tengan significancia clínica.

En las Tablas 1 y 2 se presentan interacciones farmacológicas seleccionadas. Las recomendaciones se basan, ya sea en los estudios de interacción farmacológica, o en las interacciones previstas debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de eventos adversos serios o pérdida de eficacia. No se espera que DOVATO se administre concomitantemente con otros agentes antivirales contra el VIH-1; se proporciona información de referencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 VIH-1		
Inhibidor no-nucleósido de la transcriptasa reversa: Etravirina (ETR) sin inhibidores de la proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% ETR ↔	La etravirina sin inhibidores de la proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fija, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir + etravirina (LPV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina (DRV/RTV + ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no alteraron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de dosis.
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. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</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 en la exposición a dolutegravir es probablemente similar o inferior al de efavirenz. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra concomitantemente con nevirapina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>).



		aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir incrementó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman tipranavir/ritonavir. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Inhibidor de la proteasa: Fosamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir, pero con base en datos limitados, no resultó en una disminución de la eficacia en los estudios en Fase III. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes que no han sido previamente tratados con INI.
Inhibidor de la proteasa: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque nelfinavir es un inhibidor de CYP3A4, basado en datos de otros inhibidores, no se espera un



		incremento. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor de la proteasa: Darunavir/ritonavir (DRV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _t ↑ 19%	Tenofovir no altera la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Otros Agentes		
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑	La coadministración de dolutegravir tiene el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de dofetilida o pilsicainida a través de la inhibición del transportador OCT2; la coadministración no ha sido estudiada. La coadministración de dofetilida o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido a la posible toxicidad potencialmente mortal causada por la alta concentración de dofetilida o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%	La administración de carbamazepina disminuye la concentración



	$C_{max} \downarrow 33\%$ $C_t \downarrow 73\%$	plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman carbamazepina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir $\downarrow$	La administración concomitante con estos inductores metabólicos tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no ha sido estudiada. El efecto de estos inductores metabólicos en la exposición a dolutegravir es probablemente similar a la de carbamazepina. La dosis recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman estos inductores metabólicos. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto TIVICAY.
Oxcarbazepina	Dolutegravir $\downarrow$	Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una disminución clínicamente significativa de dolutegravir. No es necesario un ajuste de la dosis.
Omeprazol	Dolutegravir $\leftrightarrow$	El omeprazol no alteró las concentraciones plasmáticas de dolutegravir a un grado clínicamente



		relevante. No es necesario un ajuste de la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (por ejemplo, Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La administración concomitante de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan calcio o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Suplementos de hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda administrar <i>DOVATO</i> 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos que contengan hierro o, alternativamente, administrarlo con alimentos.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir QD: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se co-administra con 50 mg de dolutegravir BID: Metformina AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	La coadministración de dolutegravir incrementó la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicia y se suspende la administración conjunta de <i>DOVATO</i> 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 recomendada de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día para los pacientes que



		toman rifampicina. Ya que <i>DOVATO</i> es una tableta de dosis fijas, se debe administrar una dosis adicional de dolutegravir 50 mg (<i>TIVICAY</i>), aproximadamente 12 horas después de <i>DOVATO</i> . En este caso, el médico debe consultar la información de prescripción del producto <i>TIVICAY</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y norelgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no alteró las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y de norelgestromina a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales cuando se administran conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de la metadona a un grado clínicamente relevante. No es necesario un ajuste de la dosis de metadona cuando se administra conjuntamente con <i>DOVATO</i> .
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no alteró la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no alteró la concentración plasmática del daclatasvir. No es necesario un ajuste de la dosis.

Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada, C_τ=concentración al final del intervalo de la dosis, C₂₄ = concentración plasmática después de 24 horas.

Tabla 2 Interacciones Farmacológicas estudiadas con lamivudina

Clase del fármaco concomitante:	Efecto sobre la concentración de	Comentario clínico
---------------------------------	----------------------------------	--------------------



Nombre del fármaco	lamivudina o del fármaco concomitante	
Trimetoprim/ sulfametoxazol (Co- trimoxazol) (160 mg/800 mg una vez al día durante 5 días/dosis única de 300 mg)	Lamivudina: AUC ↑40% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	A menos que el paciente presente insuficiencia renal, no es necesario un ajuste de la dosis de lamivudina (ver <i>Posología y Administración</i>). Lamivudina no tiene ningún efecto en la farmacocinética de trimetoprim o de sulfametoxazol. El efecto de la administración conjunta de lamivudina con dosis más altas de cotrimoxazol usado para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> y la toxoplasmosis, no ha sido estudiado. <i>DOVATO</i> no se recomienda para sujetos con ClCr de <50 mL/min.
Emtricitabina		Lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando los dos medicamentos se usan simultáneamente. Además, el mecanismo de resistencia viral tanto para lamivudina como para emtricitabina está mediado por la mutación del mismo gen de transcriptasa reversa viral (M184V) y, por lo tanto, la eficacia terapéutica de estos medicamentos en terapia combinada puede ser limitada. No se recomienda el uso de lamivudina en combinación con emtricitabina o en combinaciones de dosis fijas que contengan emtricitabina.
Otros Agentes		
Solución de Sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de 300 mg de solución oral de lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 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 VIH-1 cuando no se pueda evitar la coadministración crónica.



Abreviaturas: ↑ = Incrementa; ↓ = Disminuye; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área bajo la curva de la concentración versus el tiempo; C_{max} = máxima concentración observada

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La terapia con DOVATO solo debe ser iniciada por un médico experimentado en el manejo de la infección por el VIH. DOVATO puede tomarse con o sin alimentos. DOVATO es una tableta de dosis fija y no debe prescribirse a pacientes que requieran ajustes de la dosis, como aquellos con una depuración de creatinina menor de 50 mL/min.

Está disponible una preparación por separado de dolutegravir (TIVICAY) cuando se requiere un ajuste de dosis debido a interacciones farmacológicas.

No se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con resistencia a los inhibidores de la integrasa. En este caso, el médico debe consultar la información del producto TIVICAY.

Adultos

La dosis recomendada de DOVATO en adultos que pesen por lo menos 40 kg es de una tableta una vez al día.

Niños y Adolescentes

Actualmente, DOVATO no está recomendado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad ya que no se puede realizar el ajuste de dosis necesario. Por el momento, no existen datos clínicos disponibles para esta combinación. Los médicos deben consultar la información para prescribir de cada producto individual: dolutegravir y lamivudina.

Adultos mayores

Existen datos limitados disponibles con respecto al uso de dolutegravir y lamivudina en los pacientes de 65 años y mayores. Sin embargo, no existe evidencia de que los pacientes adultos mayores requieran una dosis distinta en comparación con los pacientes adultos más jóvenes. Al tratar pacientes adultos mayores, debe tomarse en cuenta la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática y renal, anomalías hematológicas, uso de productos medicinales, o enfermedades concomitantes.

Insuficiencia renal

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Si bien no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir en pacientes con insuficiencia renal, se requiere una disminución de la dosis de lamivudina debido a una menor depuración. Por lo tanto, no se recomienda el uso de DOVATO en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 50 mL/min.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (grado A o B de Child-Pugh). No existen datos disponibles para dolutegravir en pacientes con insuficiencia hepática severa (grado C de Child-Pugh).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica con fines de registro sanitario

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que la evaluación farmacológica ya fue conceptuada en Acta no. 20 de 2019 SEM numeral 3.1.4.1. Concepto que debe ser acogido por el interesado.

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 GYNECONAZOL FAST

Expediente : 20166052
Radicado : 20191128273 / 20201154573
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Exeltis SAS

Composición:

Cada ovulo contiene Tioconazol 200 mg, Tinidazol 300 mg, Lidocaina Clorhidrato 123.26 mg (equivalente a 100 mg de Lidocaína base)

Forma farmacéutica: Ovulo vaginal

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Está indicado para el tratamiento de la candidiasis vaginal causada por *Candida albicans*, vaginosis bacteriana causada por *Gardnerella vaginalis* y bacterias anaeróbicas, Vaginitis tricomoniasica causada por *Trichomonas vaginalis* y para infecciones vaginales mixtas.

Contraindicaciones:

Gyneconazol Fast no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad confirmada a los ingredientes activos o sus derivados.
- Durante el primer trimestre de embarazo.
- Durante el periodo de lactancia.
- En pacientes con trastornos neurológicos orgánicos.
- En pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea.
- Durante el tratamiento no se deben ingerir bebidas alcohólicas.

Precauciones y advertencias:

Únicamente para uso intravaginal: no debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Como ocurre con otras sustancias de estructura similar, tinidazol no debe utilizarse en pacientes con cuadro actual o antecedentes de discrasia sanguínea. Puede desarrollarse leucopenia o neutropenia transitorias. En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron anomalías hematológicas persistentes.

Se debe advertir a los pacientes de no consumir alcohol durante la terapia y durante al menos 3 días después de finalizado el tratamiento, debido a la posibilidad de reacciones disulfirámicas.

No debe utilizarse en mujeres vírgenes ni en jóvenes que no han madurado sexualmente.

Se debe utilizar cuidadosamente en pacientes con trastornos cardiovasculares.

Los óvulos no deben utilizarse con diafragmas anticonceptivos ni preservativos ya que la base del óvulo puede dañar el caucho.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La lidocaína puede producir trastornos del ritmo cardíaco, dificultad para respirar, coma e incluso la muerte cuando se aplica especialmente sobre superficies cutáneas extensas y bajo oclusión.

Otros productos vaginales (por ejemplo, tampones, duchas o espermicidas) no deben utilizarse concurrentemente durante el tratamiento.

Los compañeros sexuales con *Trichomonas vaginalis* deben tratarse al mismo tiempo.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los eventos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

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 $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Gyneconazol Fast se tolera muy bien en el área de aplicación.

Los efectos adversos relacionados con la utilización sistémica de los ingredientes activos en Gyneconazol Fast se enumeran a continuación, aunque no se reportan en la administración vaginal. Debido a que las concentraciones en sangre de tinidazol, tioconazol y lidocaína son bajas en la administración intravaginal, se espera que estos efectos adversos se observen muy raramente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Desconocida: leucopenia (transitoria)

Trastornos del sistema inmunológico:

Desconocida: reacciones alérgicas (choque anafiláctico puede observarse en los casos severos).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: debilidad, fatiga, malestar general, cefalea, mareo.

Desconocida: ataxia, coma (rara), confusión (rara), depresión (rara), pérdida de la sensación, somnolencia, insomnio, alteraciones del sueño, ansiedad, psicosis, crisis epilépticas, disartria, agitación, aprehensión, vértigo, neuropatía periférica, convulsión,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



calambre, superexcitación, desorientación, euforia, alucinaciones, hiperestesia, hipostesia, letargia.

Trastornos cardíacos o vasculares:

Desconocida: arritmia, bradicardia, espasmo arterial, colapso cardiovascular, aumento del umbral del desfibrilador, edema, rubefacción, bloqueo cardíaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: sabor metálico/amargo en la boca, náuseas, anorexia, pérdida del apetito, flatulencias, dispepsia, calambre abdominal, trastorno epigástrico, vómito, estreñimiento.
Desconocida: dolor abdominal, diarrea, lengua con sarro (rara), estomatitis, decoloración de la lengua, xerostomía, colitis pseudomembranosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocida: prurito, urticaria, edema angioneurótico, erupción cutánea.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuente: oscurecimiento de la orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Desconocida: ardor local, disuria, edema, irritación local, prurito, secreción vaginal, dispareunia, nocturia, dolor vaginal.

Interacciones:

Debido a la absorción del tinidazol, las siguientes interacciones pueden observarse si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Colestiramina: disminución de la eficacia de tinidazol.

Cimetidina: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Ciclosporina: aumento de la concentración de ciclosporina.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disulfiram: síntomas de toxicidad relacionada con el sistema nervioso central (síntomas psicóticos, confusión)

Fluorouracilo: aumento en la concentración plasmática de fluorouracilo y posibles signos de intoxicación por fluorouracilo (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia, estomatitis, vómito).

Fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Ketoconazol: aumento de la concentración plasmática de tinidazol.

Litio: aumento de la concentración plasmática de litio y signos de toxicidad por litio (debilidad, temblor, polidipsia, confusión).

Fenobarbital: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Fenitoína: aumento del riesgo de toxicidad por fenitoína y/o disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Rifampina: disminución de la concentración plasmática de tinidazol.

Tacrolimus: aumento de la concentración de tacrolimus.

Inductores/inhibidores de CYP3A4: disminución de la eficacia de tinidazol o aumento del riesgo de reacciones adversas (los inhibidores de CYP3A4 como cimetidina o ketoconazol pueden producir prolongación de las semividas de eliminación de tinidazol, disminución de la depuración plasmática y aumento de la concentración plasmática).

Debido a la absorción del tioconazol, se pueden observar las interacciones indicadas a continuación si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Oxycodona: la administración simultánea de tinidazol y oxycodona puede aumentar la concentración plasmática de oxycodona y disminuir la depuración de oxycodona debido a la absorción de tioconazol.

Debido a la absorción de lidocaína, las siguientes interacciones pueden observarse si se utilizan concomitantemente con los medicamentos indicados a continuación:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Propranolol: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Cimetidina: disminución de la depuración plasmática de lidocaína.

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de lidocaína.

Fenitoína o barbitúricos: disminución de la concentración plasmática de lidocaína.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Posología / Frecuencia y duración de la administración:

No utilizar sin consultar al médico. Si no lo recomienda el médico de otra forma, se debe insertar un óvulo en la parte superior de la vagina por la noche durante 3 días.

No se recomienda utilizar dos veces al día de ninguna forma.

No se recomienda la administración de Gyneconazol Fast durante el periodo menstrual debido al deterioro de la eficacia del producto o a las dificultades que se presentan para la administración.

Método de administración:

Únicamente para uso intravaginal. Gyneconazol Fast debe aplicarse en posición de cubito supino, en la parte superior de la vagina.

No debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Insuficiencia renal/hepática:

En pacientes con insuficiencia renal severa no se observaron cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos ($CrCL < 22$ mL/min.) de tinidazol. Por tanto, no son necesarios ajustes de la dosis en pacientes con dicha condición.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La depuración de tinidazol aumenta significativamente durante la hemodiálisis y la semivida se reduce de 12 a 4,9 horas. Durante un procedimiento de diálisis de 6 horas, se eliminó 43% del tinidazol disponible. Si tinidazol se va a aplicar antes de la hemodiálisis, se recomienda la administración de media dosis de tinidazol después de la hemodiálisis.

No existen datos disponibles sobre la farmacocinética de tinidazol en pacientes con insuficiencia hepática. La dosis recomendada de tinidazol debe administrarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia hepática.

La semivida de la lidocaína puede prolongarse al doble o más en pacientes con insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática no afecta la farmacocinética de la lidocaína, sin embargo, puede aumentar la acumulación de los metabolitos. Los pacientes con insuficiencia hepática y/o renal deben tener en cuenta estas características.

Población pediátrica:

No utilizar en niños menores de 12 años de edad.

Población geriátrica:

En los pacientes adultos mayores de 65 años se administra la misma dosis de los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001723 emitido mediante Acta No. 24 de 2019 numeral 3.1.4.3, en el sentido de allegar la justificación para la asociación en la indicación propuesta, con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto y la información para prescribir con radicado 20191128273 para el producto de la referencia.

Concepto: Revisada la información allegada en la respuesta a auto la la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica la no pertinencia de la lidocaina en la asociación de la referencia, por cuanto los argumentos presentados no desvirtuan el concepto de la sala en el sentido de no encontrar justificación ni necesidad del principio activo lidocaina en la asociación.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1. XTANDI 80 MG TABLETAS

Expediente : 20178073
Radicado : 20201054626
Fecha : 09/03/2020 // 21/07/2020
Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas.

Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión (. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso por caso.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de encefalopatía posterior reversible Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI.

El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común.

Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal

Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción hepática grave

Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática.

Enfermedad cardiovascular reciente

Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT

En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia. Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\,000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico.
Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho; arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo; angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión

En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas.

En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses.

El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica

En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día.

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multirresistencia a Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1).

Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]).

Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)
- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P.

El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1 Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanudará la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 80 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave.

Disfunción renal

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal.

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054626
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20201054626

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

1. **Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACION Y EVALUACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA completamente diligenciado**
2. **Aclarar la relación comercial entre Astellas Pharma Tech Co. Ltd, Bend Research y Patheon Inc., ya que las tabletas recubiertas de enzalutamida 80 mg evaluadas en los estudios presentados fueron fabricadas por los tres laboratorios.**
3. **Allegar certificado analítico de los lotes de medicamento test enzalutamida 80mg tableta recubierta: 12075A, 12074A, FPH-14-030a y FPH-14-029a, indicar adicionalmente el tamaño de cada uno de los lotes.**
4. **Allegar certificado analítico del medicamento de referencia Xtandi® enzalutamida 40mg cápsula lote: 1328242 utilizado en el estudio MDV3100-19. Allegar certificados analíticos de los medicamentos de referencia utilizados en los estudios 9785-CL-0010 y 9785-CL-0014.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





5. Allegar certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la etapa clínica de los centros donde fueron tomadas las muestras de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
6. Allegar certificado de Buenas Prácticas de Biodisponibilidad y Bioequivalencia de la etapa analítica de los centros PharmaNet (Taylor Technology Inc) e inVentiv Health Clinical Lab.
7. Allegar hoja de vida de los profesionales que participaron en el estudio MVD3100-19: Nicholas Siebers MD y Suha Sari PhD, así como la hoja de vida del responsable de la fase analítica del mismo estudio. Allegar las hojas de vida de los investigadores principales y los responsables de las fases analítica y estadística de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014.
8. Aclarar cómo fue realizado el proceso de aleatorización de los sujetos participantes de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
9. Aclarar cómo fue realizada la identificación de las muestras de plasma humano de los voluntarios de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
10. Allegar copia de la aprobación de los protocolos, los protocolos originales y copia del consentimiento informado de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
11. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
12. Allegar informe de cada una de las validaciones analíticas de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19, donde se incluya la evaluación completa de todos los parámetros contemplados en el numeral 7.5 del Anexo Técnico I de la Resolución 1124 de 2016. Adjuntar el 20% de los cromatogramas originales y completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, identificación de muestra, etc) de cada una de las validaciones, el *System suitability* de cada validación y certificado analítico de los estándares primario e interno utilizados en las validaciones.
13. Adjuntar el 20% de los cromatogramas originales y completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, identificación de muestra, etc) de las muestras analizadas en cada uno de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19. Incluir hoja de secuencia de inyecciones de los cromatogramas suministrados.
14. Allegar copia del análisis estadístico de los estudios 9785-CL-0010, 9785-CL-0014 y MDV3100-19.
15. Dado que el $C_{máx}$ no se ajustan al intervalo de confianza convencional (80-125%) en los reportes presentados, explicar la razón por la cual no se realizó

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

un estudio replicado o semireplicado con el fin de demostrar alta variabilidad y así ampliar el margen de aceptación.

3.1.5.2. XTANDI® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20178076
Radicado : 20201054672
Fecha : 09/03/2020 // 21/07/2020
Interesado : Astellas Pharma US. INC.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Enzalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Está indicado para:

- El tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico sin síntomas o con síntomas muy leves después del fracaso del tratamiento de privación androgénica en quienes la quimioterapia antineoplásica aún no está indicada clínicamente.
- El tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes, o en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Este fármaco está contraindicado en personas menores de 18 años de edad.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de convulsión

El uso de la enzalutamida se ha asociado a la aparición de convulsión. La decisión de continuar con el tratamiento en pacientes que presenten una convulsión debe tomarse caso

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





por caso. Síndrome de encefalopatía posterior reversible Se han comunicado casos muy poco frecuentes de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibían XTANDI. El SEPR es un trastorno neurológico reversible muy poco frecuente, que puede manifestarse con síntomas de rápida evolución como convulsión, cefalea, confusión, ceguera y otros trastornos visuales y neurológicos, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Se recomienda suspender la administración de XTANDI en los pacientes que presenten SEPR.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad con el tratamiento con enzalutamida, manifestadas por síntomas como erupción cutánea o edema de la cara, la lengua, los labios o la faringe, entre otros.

Uso concomitante con otros medicamentos

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y puede provocar la pérdida de eficacia de muchos medicamentos de uso común. Por lo tanto, cuando se inicie el tratamiento con enzalutamida se debe realizar una revisión de los demás medicamentos recibidos.

En general, se debe evitar el uso simultáneo de la enzalutamida con medicamentos que sean sustratos sensibles de numerosas enzimas o transportadores metabólicos si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente, y si no se pueden realizar fácilmente ajustes de la dosis en función del monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas.

Se debe evitar la administración simultánea con warfarina y anticoagulantes cumarínicos. Si XTANDI® se administra simultáneamente con algún anticoagulante metabolizado por el CYP2C9 (como la Warfarina o el acenocumarol), se debe además monitorear el índice internacional normalizado (IIN).

Disfunción renal: Se debe actuar con cautela en pacientes que tengan disfunción renal grave, ya que la enzalutamida no se ha estudiado en esta población de pacientes.

Disfunción hepática grave: Se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave, relacionado posiblemente con un aumento en la distribución en tejidos. Aún se desconoce la importancia clínica de esta observación. Sin embargo, se prevé que se prolongue el tiempo para alcanzar las concentraciones en

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



equilibrio y que quizás aumenten también el tiempo hasta el efecto farmacológico máximo y el tiempo de inicio y disminución de la inducción enzimática

Enfermedad cardiovascular reciente: Los estudios de fase 3 excluyeron a los pacientes con infarto de miocardio reciente (en los últimos 6 meses) o angina inestable reciente (en los últimos 3 meses), insuficiencia cardíaca de clase III o IV según la clasificación de New York Heart Association (NYHA), excepto si presentaban una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 45\%$, bradicardia o hipertensión no controlada. Esto se debe tener en cuenta si se receta XTANDI® a estos pacientes.

El tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT. En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y en pacientes tratados simultáneamente con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT, los médicos deben evaluar la relación beneficio-riesgo, incluida la posibilidad de taquicardia ventricular helicoidal antes de iniciar el tratamiento con XTANDI.

Uso con quimioterapia: No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia del uso simultáneo de XTANDI® con quimioterapia citotóxica. La administración simultánea de enzalutamida no tiene un efecto de interés clínico en la farmacocinética del docetaxel intravenoso; sin embargo, no se puede excluir el aumento de la incidencia de neutropenia inducida por docetaxel.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofoco, fracturas e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes comprenden caída, trastorno cognitivo y neutropenia.

Se presentaron convulsiones en el 0,4% de los pacientes tratados con enzalutamida, en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo y en el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han comunicado casos muy poco frecuentes del síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida

Lista tabulada de las reacciones adversas

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($=1/10$); frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($=1/1000$ a $<1/100$); raras ($=1/10\ 000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos controlados y en el período posterior a la comercialización

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Reacción adversa y frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: leucopenia, neutropenia De frecuencia desconocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	De frecuencia desconocida*: edema de la cara, la lengua, los labios y la faringe
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: ansiedad Poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: dolor de cabeza, trastorno de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de las piernas inquietas Poco frecuentes: trastorno cognitivo, convulsión [¥] Frecuencia desconocida*: síndrome de encefalopatía posterior reversible
Trastornos cardíacos	Frecuente: cardiopatía isquémica [†] Frecuencia desconocida*: prolongación de QT (consulte las secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: sofoco, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia desconocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: piel seca, prurito De frecuencia desconocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: fracturas [‡] De frecuencia desconocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: astenia, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes: caídas

* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia posterior a la comercialización.

¥ Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “convulsiones” que incluyen convulsión; convulsión tónico-clónica generalizada; convulsiones parciales complejas; convulsiones parciales, y estado epiléptico. Esto incluye casos raros de convulsión con complicaciones que causan la muerte.

† Según la evaluación efectuada mediante búsquedas SMQ específicas de “infarto de miocardio” y “otras cardiopatías isquémicas”, incluidos los siguientes términos preferidos observados en al menos dos pacientes en los estudios de fase 3 aleatorizados y controlados con placebo: angina de pecho;

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arteriopatía coronaria; infarto de miocardio; infarto de miocardio agudo; síndrome coronario agudo, angina inestable; isquemia miocárdica, y arteriosclerosis coronaria.

‡ Incluye todos los términos preferidos con la palabra “fractura” en huesos.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Convulsión: En estudios clínicos controlados, 13 (0,4%) de 3179 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una convulsión; por contraste, un paciente (0,1%) que recibió el placebo y un paciente (0,3%) que recibió bicalutamida presentaron una convulsión. La dosis parece ser un factor pronóstico del riesgo de convulsión, según lo reflejan los datos preclínicos y los datos obtenidos de un estudio de aumento escalonado de la dosis. En los estudios clínicos controlados se excluyó a los pacientes que tenían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de sufrirlas. En el ensayo con un solo grupo 9785-CL-0403 (UPWARD), realizado para evaluar la incidencia de convulsión en pacientes con factores predisponentes a sufrirla (de los cuales el 1,6% tenía antecedentes de convulsiones), 8 de los 366 (2,2%) pacientes tratados con enzalutamida tuvieron una convulsión. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9.3 meses. El mecanismo por el cual la enzalutamida podría disminuir el umbral de las convulsiones se desconoce, pero quizás esté relacionado con datos de estudios in vitro que muestran que la enzalutamida y su metabolito activo se unen pueden unirse a los canales de cloruro regulados por el GABA e inhibir su actividad.

Cardiopatía isquémica; En estudio clínicos aleatorizados controlados con placebo se presentó cardiopatía isquémica en el 2,5% de los pacientes tratados con enzalutamida más TPA en comparación con el 1,3% de los pacientes tratados con placebo más TPA.

Reporte de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Permite la vigilancia constante del equilibrio riesgo-beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas, por teléfono. 01-8000180462, o escriba un correo electrónico a: safety-co@astellas.com

Interacciones:

Posibilidad de que otros medicamentos afecten la exposición a la enzalutamida

Inhibidores del CYP2C8

El CYP2C8 desempeña un papel importante en la eliminación de la enzalutamida y en la formación de su metabolito activo. Después de la administración oral del inhibidor potente

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del CYP2C8 gemfibrozilo (600 mg dos veces al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 326%, mientras que la C máx de la enzalutamida disminuyó en un 18%. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 77%, mientras que la C máx disminuyó en un 19%. Durante el tratamiento con enzalutamida se deben evitar o administrarse con cautela los inhibidores potentes (p. ej., gemfibrozilo) del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, se debe reducir la dosis de enzalutamida a 80 mg una vez al día

Inhibidores del CYP3A4

El CYP3A4 desempeña un papel de poca importancia en el metabolismo de la enzalutamida. Después de la administración oral del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol (200 mg una vez al día) a sujetos varones sanos, el ABC de la enzalutamida aumentó en un 41%, mientras que la C máx de la enzalutamida permaneció inalterada. Para la suma de la enzalutamida libre más el metabolito activo libre, el ABC aumentó en un 27%, mientras que la C máx dosis cuando se administra XTANDI siguió sin cambiar. No es necesario ajustar la simultáneamente con inhibidores del CYP3A4.

Inductores del CYP2C8 y CYP3A4

Después de la administración oral a sujetos varones sanos del inductor moderado del CYP2C8 y el inductor potente del CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día), el ABC de la enzalutamida más el metabolito activo disminuyó en un 37%, mientras que la C máx permaneció inalterada. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra XTANDI simultáneamente con inductores del CYP2C8 o el CYP3A4.

Posibilidad que la enzalutamida afecte la exposición a otros medicamentos

Inducción enzimática

La enzalutamida es un inductor enzimático potente y aumenta la síntesis de muchas enzimas y transportadores; por lo tanto, se prevé que interactúe con numerosos medicamentos comunes que son sustratos de enzimas o transportadores. La reducción en las concentraciones plasmáticas puede ser importante y ocasionar la Pérdida o disminución del efecto clínico. También existe un riesgo de aumento de la formación de metabolitos activos. Las enzimas que pueden ser inducidas son el CYP3A en el hígado e intestino; el CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y la uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasa (UGT; Enzimas de conjugación glucurónica). La proteína transportadora gp-P También puede ser inducida, al igual que probablemente otros transportadores Como la proteína de multirresistencia a

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos 2 (MRP2), La proteína de resistencia en el Cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1). Los estudios in vivo han mostrado que la enzalutamida es un inductor potente del CYP3A4 y un inductor moderado del CYP2C9 y el CYP2C19. La administración simultánea de la enzalutamida (160 mg una vez al día) con dosis orales únicas de sustratos sensibles al CYP en pacientes con cáncer de próstata ocasionó una disminución del 86% en el ABC del midazolam (sustrato del CYP3A4); una disminución del 56% en el ABC de la S-warfarina (sustrato del CYP2C9), y una disminución del 70% en el ABC del omeprazol (sustrato del CYP2C19). También es posible que se haya producido una inducción de la UGT1A1. En un estudio clínico realizado en pacientes con CPRC metastásico, XTANDI® (160 mg una vez al día) no tuvo efectos de interés clínico sobre la farmacocinética del docetaxel administrado por vía intravenosa (75 mg/m² por infusión cada 3 semanas). La ABC del docetaxel disminuyó en un 12 % (cociente de las medias geométricas [CMG] = 0.882 [IC del 90 %: 0,767, 1,02]) mientras que la C máx disminuyó en un 4 % (CMG = 0,963 [IC del 90 %: 0,834, 1,11]). Se prevé que haya interacciones con ciertos medicamentos que se eliminan a través del metabolismo o mediante transporte activo. Se recomienda evitar estos medicamentos o administrarlos con cautela si su efecto terapéutico es de gran importancia para el paciente y no es fácil realizar ajustes de la dosis basados en el monitoreo de la eficacia o de las concentraciones plasmáticas. Se sospecha que el riesgo de lesión hepática después de la administración de paracetamol es mayor en los pacientes tratados simultáneamente con inductores enzimáticos.

Los grupos de medicamentos que se pueden ver afectados son, entre otros:

- Analgésicos (p. ej., fentanilo, tramadol)
- Antibióticos (p. ej., claritromicina, doxiciclina)
- Fármacos anticancerosos (p. ej., cabazitaxel)
- Antiepilépticos (p. ej., carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico)
- Antipsicóticos (p. ej., haloperidol)
- Antitrombóticos (p. ej., acenocumarol, warfarina, clopidogrel)
- Betabloqueantes (p. ej., bisoprolol, propanolol)
- Antagonistas del calcio (p. ej., diltiazem, felodipina, nicardipina, nifedipina, verapamilo)
- Glucósidos cardíacos (p. ej., digoxina)
- Corticoesteroides (p. ej., dexametasona, prednisolona)
- Antivíricos contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir)
- Hipnóticos (p. ej., diazepam, midazolam, zolpidem)

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





- Inmunodepresor (p. ej., tacrolimus)
- Inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol)
- Estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., atorvastatina, simvastatina)
- Fármacos tiroideos (p. ej., levotiroxina)

Puede que la capacidad máxima de inducción de la enzalutamida no ocurra sino hasta aproximadamente 1 mes después de iniciar el tratamiento, cuando se logren las concentraciones plasmáticas en equilibrio de la enzalutamida; sin embargo, algunos efectos de la inducción podrían manifestarse en menos tiempo. Los pacientes que tomen medicamentos que son sustratos del CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 o de la UGT1A1 deben ser evaluados para detectar la posible pérdida de efectos farmacológicos (o aumentos en los efectos, en los casos en los que se forman metabolitos activos) durante el primer mes de tratamiento con enzalutamida; asimismo, debe considerarse hacer ajustes de la dosis según corresponda. Tomando en cuenta la semivida prolongada de la enzalutamida (5,8 días; consulte la sección 5.2), los efectos sobre las enzimas pueden persistir durante un mes o más después de la suspensión de la enzalutamida. Puede que sea necesaria una reducción gradual de la dosis del otro medicamento recibido cuando se suspenda el tratamiento con enzalutamida.

Sustratos del CYP1A2 y CYP2C8

La enzalutamida (160 mg una vez al día) no causó cambios de interés clínico en el ABC ni en la C máx de la cafeína (sustrato del CYP1A2) ni de la pioglitazona (sustrato del CYP2C8). El ABC de la pioglitazona aumentó en un 20% mientras que la C máx disminuyó en un 18%. El ABC y la C máx de la cafeína disminuyeron en un 11% y en un 4%, respectivamente. No está indicado hacer ningún ajuste de la dosis cuando se administra un sustrato del CYP1A2 o CYP2C8 simultáneamente con XTANDI.

Sustratos de la gp-P

Los datos in vitro indican que la enzalutamida podría ser un inhibidor del transportador de salida gp-P. El efecto de la enzalutamida sobre sustratos de la gp-P aún no se ha evaluado in vivo; sin embargo, en condiciones de uso clínico, la enzalutamida podría ser un inductor de la gp-P a través de la activación del receptor nuclear de pregnano (PXR). Se debe actuar con cautela al administrar simultáneamente medicamentos que son sustratos de la gp-P y tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., colchicina, dabigatrán etexilato, digoxina) con XTANDI; quizás sea necesario hacer ajustes de la dosis para mantener concentraciones plasmáticas óptimas.

Sustratos de BCRP, MRP2, OAT3 y OCT1

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según datos obtenidos in vitro, no se puede descartar la inhibición del BCRP y MRP2 (en el intestino), el transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3) y el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) (sistémicamente). En teoría, también es posible la inducción de estos transportadores y actualmente se desconoce el efecto neto.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Dado que el tratamiento de privación androgénica puede prolongar el intervalo QT, se debe evaluar detenidamente el uso simultáneo de XTANDI con medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT o medicamentos con capacidad para inducir taquicardia ventricular helicoidal como los antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disopiramida) o clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacina, antipsicóticos, etc.

Efecto de los alimentos sobre la exposición a la enzalutamida

Los alimentos no tienen efectos clínicamente significativos sobre el grado de exposición a la enzalutamida. En ensayos clínicos, XTANDI se administró sin tener en cuenta el consumo de alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con enzalutamida debe ser iniciado y estar supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento farmacológico del cáncer de próstata.

Posología

La dosis recomendada es 160 mg de enzalutamida (cuatro tabletas recubiertas de 40 mg o dos tabletas recubiertas de 80 mg) como una sola dosis oral diaria.

Se debe continuar la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento de los pacientes que no hayan tenido una castración quirúrgica.

Si un paciente se olvida de tomar XTANDI® a la hora habitual, la dosis recetada se debe tomar lo más cerca posible de ese horario. Si un paciente se olvida de tomar una dosis durante un día entero, el tratamiento se debe reanudar al día siguiente con la dosis diaria habitual.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si un paciente presenta toxicidad de grado =3 o una reacción adversa intolerable, se debe interrumpir la administración durante una semana o hasta que los síntomas mejoren a grado =2, tras lo cual se reanuda la administración con la misma dosis o una dosis reducida (120 mg u 80 mg), si se justifica.

Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP2C8

Si es posible, se debe evitar el uso simultáneo de inhibidores potentes del CYP2C8. Si se debe administrar simultáneamente a los pacientes un inhibidor potente del CYP2C8, es preciso reducir la dosis de la enzalutamida a 40 mg una vez al día. Si se suspende la administración simultánea del inhibidor potente del CYP2C8, se debe restablecer la dosis de enzalutamida utilizada antes del inicio de la administración del inhibidor potente del CYP2C8

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C según Child-Pugh, respectivamente). Sin embargo, se ha observado un aumento de la semivida de la enzalutamida en pacientes con disfunción hepática grave

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda actuar con cautela en los pacientes que tengan disfunción renal grave o nefropatía terminal

Población pediátrica

En la indicación del tratamiento de hombres adultos con CPRC no hay ningún uso de la enzalutamida que sea adecuado para la población pediátrica.

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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de Registro Sanitario
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201054672
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201054672

Concepto: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información completa que sustente la concentración para la presentación de la tableta de 40 mg para su evaluación farmacéutica y farmacológica, acorde con la normatividad vigente en Colombia.

3.1.6. Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1. BETAMETASONA SODIO FOSFATO SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188351
Radicado : 20201163410
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Sicmafarma S.A.S

Composición:

Cada 1 ml de solución inyectable contiene 4 mg de Betametasona Sodio Fosfato equivalente a 3.03 mg de Betametasona base.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes en pacientes con infecciones micóticas sistémicas. Usarse con cautela en pacientes con púrpura trombocitopenia idiopática, en psicosis o antecedentes de las mismas en insuficiencia cardíaca congestiva y/o renal, en diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, tuberculosis activa, embarazo. Úlcera péptica y lactancia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC). Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en asmáticos

Precauciones y advertencias:

Si la indicación de la corticoterapia está bien evaluada, la diabetes no es contraindicación. La corticoterapia puede favorecer la disminución de procesos infecciosos.

En caso de antecedentes ulcerosos, se aconseja no administrar corticoterapia. Emplear los corticoides con precaución en las colitis ulcerativas (riesgo de perforación), insuficiencia renal, hipertensión arterial, osteoporosis y miastenia gravis. Betametasona debe emplearse con precaución por vía IM en pacientes con púrpura trombocitopénica. La inyección IM de Betametasona debe administrarse profundamente en masas musculares grandes para evitar atrofia tisular local.

La administración de tejidos blandos, intraarticular e intralesional de un corticoide puede causar efectos sistémicos así como locales. Previo a la administración de un corticoide debe excluirse de los tejidos, articulaciones y otras masas musculares cualquier proceso séptico que esté en curso. En tal caso, deberá establecerse un tratamiento antimicrobiano previo.

Los corticoides no deben inyectarse en articulaciones inestables, en áreas infectadas o en espacio intervertebrales. No administrar directamente el corticoide sobre la sustancia de tendones por riesgo de ruptura del tendón. Debido a la ocurrencia de reacciones tipo anafilácticas con corticoides, hay que tener en cuenta la historia clínica de alergias del paciente a cualquier fármaco.

Debe considerarse en el tratamiento con corticoides la transferencia de la administración parenteral a la oral cuando el tratamiento es de largo plazo. Después de suspendido el tratamiento con corticoides debe establecerse una vigilancia adecuada por eventuales remisiones o exacerbaciones de la patología tratada.

Con el uso de corticoides se puede enmascarar algunas infecciones y desarrollarse nuevos episodios infecciosos. El uso prolongado de corticoides puede causar cataratas subcapsulares posteriores, especialmente en niños, y glaucoma con posible lesión del nervio óptico, además de potenciar procesos infecciosos secundarios por hongos o virus.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis normales de corticoides pueden elevar la tensión arterial, incrementan la retención hídrica y de sal y la excreción de potasio.

Los pacientes en tratamiento con corticoides no deben vacunarse contra la viruela ni deben emprenderse procedimiento de inmunización por el riesgo de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos.

Los pacientes en tratamiento con corticoides deben evitar exposiciones al sarampión o la rubéola, especialmente los niños.

El uso de corticoides en TBC debe restringirse solo a episodios fulminantes o diseminados. El retiro rápido de corticoides puede inducir a insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, la que se reduce retirando gradualmente el medicamento. Los corticoides se deben usar en las dosis iniciales más bajas posibles, así como el retiro debe ser gradualmente. El efecto corticoide aumenta en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis.

Usar los corticoides con cautela en pacientes con herpes simple ocular, con colitis ulcerantes inespecífica, con diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia grave.

Reacciones adversas:

En tratamientos prolongados se puede reproducir alteraciones electrolíticas.

Molestias endocrinas y metabólicas.

Molestias músculo esquelético.

Irritación gastrointestinal

Alergia dermatológica y alteraciones a la piel

Trastornos neurológicos: convulsiones, vértigos, cefaleas

Trastornos endocrinos irregularidad menstrual, aparición de estado cushingoide Oftálmicas:

Cataratas subcapsulares posteriores, aumento presión intraocular

Glaucoma, exoftalmia

Psiquiátricas: Euforia, cambios del humor, insomnio.

Interacciones:

La hipocalcemia producida por los corticoides favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticoides reducen la salicilemia

Los corticoides aumentan la hipoglicemia de los hipoglicemiantes orales.

El Fenobarbital y Fenitoína, Rifampicina y Efedrina disminuyen la eficacia de los corticoides aumentando su catabolismo. Los corticoides disminuyen el efecto antihipertensivo.

Los estrógenos pueden exacerbar el efecto del corticoide

El uso concurrente con diuréticos ahorradores de potasio acentúa la hipokalemia

El uso concurrente con glucósidos cardíacos, incrementan la posibilidad de arritmias y la toxicidad del digitálico.

El uso conjunto con anticoagulantes cumarínicos puede alterar aumentando o disminuyendo la acción anticoagulante.

El uso concurrente con AINEs alcohol incrementa la ocurrencia y severidad de las úlceras gastrointestinales. El uso concurrente con somatotropina puede inhibir la respuesta a la hormona.

Poblaciones especiales:

Embarazo y lactancia

No deben administrarse los corticoides durante el embarazo o lactancia.

Debe evaluarse la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto al usar corticoides en el embarazo más allá de la 32 semana de gestación.

Los corticoides no están indicados en el tratamiento de la enfermedad de membranas hialinas después del nacimiento. En el tratamiento profiláctico de la enfermedad de membranas hialinas en neonatos prematuros, los corticoides no deben administrarse a mujeres embarazadas con preeclampsia, eclampsia o evidencia de daño placentario.

Los lactantes nacidos de madres que fueron tratadas con corticoides en dosis importantes durante el embarazo, deben observarse cuidadosamente pesquizando aparición de signos de hipoadrenalismo.

Los corticoides cruzan la barrera placentaria y aparecen en la leche de madres que amamantan.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres tratadas con corticoides en el embarazo deben vigilarse durante y después del alumbramiento buscando indicios de insuficiencia suprarrenal debido al estrés de trabajo de parto.

Es recomendable suspender la lactancia del recién nacido si la madre ha recibido dosis altas de corticoides, debido a los posibles efectos adversos indeseables para el menor.

Vía de administración:

Intramuscular, Intravenosa, Intraarticular, intralesional y en tejidos blandos

Dosificación y Grupo etario:

Es variable según la indicación

Dosis Adulto

Los requisitos posológicos son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica, su severidad y la respuesta del paciente

La dosis inicial de Betametasona en Adultos puede variar hasta 8 mg/día dependiendo de la enfermedad específica que se trate. No obstante, en situaciones de menor severidad serán satisfactorias dosis más bajas, mientras que en otros pacientes podrán requerirse dosis mayores a 8 mg.

Las dosis iniciales deben mantenerse o ajustarse hasta obtener una respuesta satisfactoria. Si pasado un tiempo no hay respuesta clínica apropiada, el corticoide debe suspenderse y reiniciar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.

En situaciones de urgencia, la Betametasona se debe administrar por la vía IV.

La Betametasona inyectable puede también administrarse por goteo IV con solución isotónica o soluciones de dextrosa. La mezcla de la solución de Betametasona con la solución para diluir se debe hacer en el momento de la administración. Las mezclas no usadas deben mantenerse en refrigeración por no más de 24 horas.

Habiéndose observado una respuesta satisfactoria al corticoide, debe determinarse la dosis apropiada de mantenimiento reduciendo la dosis inicial a intervalos apropiados hasta lograr la dosis menor posible que mantenga una respuesta clínica adecuada.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición previa del paciente a una situación de estrés no relacionada a la patología de base que se trata, puede exigir un aumento en la posología de Betametasona. Al suspender el corticoide, debe hacerse gradualmente.

Recomendaciones posológicas específicas

1. Edema cerebral: Dosis de 2 a 4 mg pueden mostrar evidencia objetiva de mejoramiento en el edema cerebral. En pacientes comatosos se puede administrar posologías convencionales de 2 a 4 mg cuatro veces al día
2. Rechazo de aloinjertos renales: Ante la evidencia de rechazo agudo o tardío, administrar Betametasona inyectable por vía IV, por goteo constante, siendo la dosis inicial 60 mg durante las primeras 24 horas. Puede haber variaciones menores en la posología de acuerdo con las circunstancias individuales.
3. Trastornos osteomusculares: Las dosis recomendadas, dependen del tamaño de la articulación o del sitio a tratar:

Articulaciones grandes (caderas).....	2 a 4 mg
Articulaciones pequeñas	0,8 a 2 mg
Bursa.....	2 a 3 mg
Vaina del tendón	0,4 a 1 mg
Heloma (callo)	4 a 1 mg
Tejidos blandos.....	2 a 6 mg
Ganglio.....	1 a 2 mg

4. Reacciones de transfusión sanguínea: Para prevenir reacciones a transfusiones sanguíneas, administrar 4 a 8 mg (1 a 2 mL de solución) por vía IV inmediatamente después de la transfusión. El corticoide no puede mezclarse con la sangre. Con las transfusiones repetidas, se puede volver a administrar Betametasona hasta un total de 4 veces durante 24 horas.
5. Administración subconjuntival: Los corticoides se administran frecuentemente por inyección subconjuntival para el tratamiento de infecciones oculares que responden a corticoides. La dosis usual es de 2 mg (0,5 mL de solución).

Dosis pediátrica

La posología I.M. pediátrica inicial usual es de 0,02 a 0,125 mg/kg al día. La posología para lactantes y niños deben ser manejadas con las mismas consideraciones señaladas en el

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

caso de adultos, adhiriéndose estrictamente a las proporciones indicadas por la edad o el peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración sin fines de Registro Sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Cada 1 ml de solución inyectable contiene 4 mg de Betametasona Sodio Fosfato equivalente a 3.03 mg de Betametasona base.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes en pacientes con infecciones nicóticas sistémicas. Usarse con cautela en pacientes con púrpura trombocitopenia idiopática, en psicosis o antecedentes de las mismas en insuficiencia cardíaca congestiva y/o renal, en diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, tuberculosis activa, embarazo. Úlcera péptica y lactancia.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad, especialmente en asmáticos

Precauciones y advertencias:

Si la indicación de la corticoterapia está bien evaluada, la diabetes no es contraindicación.

La corticoterapia puede favorecer la disminución de procesos infecciosos.

En caso de antecedentes ulcerosos, se aconseja no administrar corticoterapia.

Emplear los corticoides con precaución en las colitis ulcerativas (riesgo de perforación), insuficiencia renal, hipertensión arterial, osteoporosis y miastema gravidis.

Betametasona debe emplearse con precaución por vía IM en pacientes con púrpura trombocitopénica. La inyección IM de Betametasona debe administrarse profundamente en masas musculares grandes para evitar atrofia tisular local.

La administración de tejidos blandos, intraarticular e intralesional de un corticoide puede causar efectos sistémicos así como locales. Previo a la administración de un corticoide debe excluirse de los tejidos, articulaciones y otras masas musculares cualquier proceso séptico que esté en curso. En tal caso, deberá establecerse un tratamiento antimicrobiano previo.

Los corticoides no deben inyectarse en articulaciones inestables, en áreas infectadas o en espacio intervertebrales. No administrar directamente el corticoide sobre la sustancia de tendones por riesgo de ruptura del tendón. Debido a la ocurrencia de reacciones tipo anafilácticas con corticoides, hay que tener en cuenta la historia clínica de alergias del paciente a cualquier fármaco.

Debe considerarse en el tratamiento con corticoides la transferencia de la administración parenteral a la oral cuando el tratamiento es de largo plazo.

Después de suspendido el tratamiento con corticoides debe establecerse una vigilancia adecuada por eventuales remisiones o exacerbaciones de la patología tratada.

Con el uso de corticoides se puede enmascarar algunas infecciones y desarrollarse nuevos episodios infecciosos. El uso prolongado de corticoides puede causar cataratas subcapsulares posteriores, especialmente en niños, y glaucoma con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



posible lesión del nervio óptico, además de potenciar procesos infecciosos secundarios por hongos o virus.

Dosis normales de corticoides pueden elevar la tensión arterial, incrementan la retención hídrica y de sal y la excreción de potasio.

Los pacientes en tratamiento con corticoides no deben vacunarse contra la viruela ni deben emprenderse procedimiento de inmunización por el riesgo de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos.

Los pacientes en tratamiento con corticoides deben evitar exposiciones al sarampión o la rubéola, especialmente los niños.

El uso de corticoides en TBC debe restringirse solo a episodios fulminantes o diseminados. El retiro rápido de corticoides puede inducir a insuficiencia corticosuprarrenal secundaria, la que se reduce retirando gradualmente el medicamento. Los corticoides se deben usar en las dosis iniciales más bajas posibles, así como el retiro debe ser gradualmente. El efecto corticoide aumenta en pacientes con hipotiroidismo o con cirrosis.

Usar los corticoides con cautela en pacientes con herpes simple ocular, con colitis ulcerantes inespecífica, con diverticulitis, anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia grave.

Reacciones adversas:

En tratamientos prolongados se puede reproducir alteraciones electrolíticas.

Molestias endocrinas y metabólicas.

Molestias músculo esquelético.

Irritación gastrointestinal

Alergia dermatológica y alteraciones a la piel

Trastornos neurológicos: convulsiones, vértigos, cefaleas

Trastornos endocrinos irregularidad menstrual, aparición de estado cushingoide

Oftálmicas: Cataratas subcapsulares posteriores, aumento presión intraocular

Glaucoma, exoftalmia

Psiquiátricas: Euforia, cambios del humor, insomnio.

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Interacciones:

La hipocalcemia producida por los corticoides favorece los efectos tóxicos de los digitálicos.

Los corticoides reducen la salicilemia

Los corticoides aumentan la hipoglicemia de los hipoglicemiantes orales.

El Fenobarbital y Fenitoína, Rifampicina y Efedrina disminuyen la eficacia de los corticoides aumentando su catabolismo. Los corticoides disminuyen el efecto antihipertensivo.

Los estrógenos pueden exacerbar el efecto del corticoide

El uso concurrente con diuréticos ahorradores de potasio acentúa la hipokalemia

El uso concurrente con glucósidos cardíacos, incrementan la posibilidad de arritmias y la toxicidad del digitálico.

El uso conjunto con anticoagulantes cumarínicos puede alterar aumentando o disminuyendo la acción anticoagulante.

El uso concurrente con AINEs alcohol incrementa la ocurrencia y severidad de las úlceras gastrointestinales. El uso concurrente con somatotropina puede inhibir la respuesta a la hormona.

Poblaciones especiales:

Embarazo y lactancia

No deben administrarse los corticoides durante el embarazo o lactancia.

Debe evaluarse la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto al usar corticoides en el embarazo más allá de la 32 semana de gestación.

Los corticoides no están indicados en el tratamiento de la enfermedad de membranas hialinas después del nacimiento. En el tratamiento profiláctico de la enfermedad de membranas hialinas en neonatos prematuros, los corticoides no deben administrarse a mujeres embarazadas con preeclampsia, eclampsia o evidencia de daño placentario.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los lactantes nacidos de madres que fueron tratadas con corticoides en dosis importantes durante el embarazo, deben observarse cuidadosamente pesquizando aparición de signos de hipoadrenalismo.

Los corticoides cruzan la barrera placentaria y aparecen en la leche de madres que amamantan.

Las mujeres tratadas con corticoides en el embarazo deben vigilarse durante y después del alumbramiento buscando indicios de insuficiencia suprarrenal debido al estrés de trabajo de parto.

Es recomendable suspender la lactancia del recién nacido si la madre ha recibido dosis altas de corticoides, debido a los posibles efectos adversos indeseables para el menor.

Vía de administración:

Intramuscular, Intravenosa, Intraarticular, intralesional y en tejidos blandos

Dosificación y Grupo etario:

Es variable según la indicación

Dosis Adulto

Los requisitos posológicos son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica, su severidad y la respuesta del paciente

La dosis inicial de Betametasona en Adultos puede variar hasta 8 mg/día dependiendo de la enfermedad específica que se trate. No obstante, en situaciones de menor severidad serán satisfactorias dosis más bajas, mientras que en otros pacientes podrán requerirse dosis mayores a 8 mg.

Las dosis iniciales deben mantenerse o ajustarse hasta obtener una respuesta satisfactoria. Si pasado un tiempo no hay respuesta clínica apropiada, el corticoide debe suspenderse y reiniciar el tratamiento con otra alternativa terapéutica.

En situaciones de urgencia, la Betametasona se debe administrar por la vía IV.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Betametasona inyectable puede también administrarse por goteo IV con solución isotónica o soluciones de dextrosa. La mezcla de la solución de Betametasona con la solución para diluir se debe hacer en el momento de la administración. Las mezclas no usadas deben mantenerse en refrigeración por no más de 24 horas.

Habiéndose observado una respuesta satisfactoria al corticoide, debe determinarse la dosis apropiada de mantenimiento reduciendo la dosis inicial a intervalos apropiados hasta lograr la dosis menor posible que mantenga una respuesta clínica adecuada.

La exposición previa del paciente a una situación de estrés no relacionada a la patología de base que se trata, puede exigir un aumento en la posología de Betametasona. Al suspender el corticoide, debe hacerse gradualmente.

Recomendaciones posológicas específicas

1. **Edema cerebral:** Dosis de 2 a 4 mg pueden mostrar evidencia objetiva de mejoramiento en el edema cerebral. En pacientes comatosos se puede administrar posologías convencionales de 2 a 4 mg cuatro veces al día
2. **Rechazo de aloinjertos renales:** Ante la evidencia de rechazo agudo o tardío, administrar Betametasona inyectable por vía IV, por goteo constante, siendo la dosis inicial 60 mg durante las primeras 24 horas. Puede haber variaciones menores en la posología de acuerdo con las circunstancias individuales.
3. **Trastornos osteomusculares:** Las dosis recomendadas, dependen del tamaño de la articulación o del sitio a tratar:

Articulaciones grandes (caderas).....	2 a 4 mg
Articulaciones pequeñas	0,8 a 2 mg
Bursa.....	2 a 3 mg
Vaina del tendón	0,4 a 1 mg
Heloma (callo)	4 a 1 mg
Tejidos blandos.....	2 a 6 mg
Ganglio.....	1 a 2 mg

4. **Reacciones de transfusión sanguínea:** Para prevenir reacciones a transfusiones sanguíneas, administrar 4 a 8 mg (1 a 2 mL de solución) por vía IV inmediatamente después de la transfusión. El corticoide no puede

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mezclarse con la sangre. Con las transfusiones repetidas, se puede volver a administrar Betametasona hasta un total de 4 veces durante 24 horas.

5. **Administración subconjuntival:** Los corticoides se administran frecuentemente por inyección subconjuntival para el tratamiento de infecciones oculares que responden a corticoides. La dosis usual es de 2 mg (0,5 mL de solución).

Dosis pediátrica

La posología I.M. pediátrica inicial usual es de 0,02 a 0,125 mg/kg al día. La posología para lactantes y niños deben ser manejadas con las mismas consideraciones señaladas en el caso de adultos, adhiriéndose estrictamente a las proporciones indicadas por la edad o el peso corporal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.3.0.N10

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

3.1.6.2. EPAPURE

Expediente : 20173208
Radicado : 20191231759 / 20201034715 / 20201058307 / 20201189991
Fecha : 16/10/2020
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 1 g de Icosapentanoato de Etilo

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).

Contraindicaciones:

Epasure está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido eicosapentaenoico etil éster o cualquiera de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Fibrilación / aleteo auricular

Icosapentanoato de etilo se asocia con un mayor riesgo de fibrilación auricular o aleteo auricular que requiere hospitalización. En un ensayo doble ciego controlado con placebo de 8,179 sujetos tratados con estatinas con enfermedad cardiovascular establecida (CVD) o diabetes más un factor de riesgo adicional para CVD, se produjo fibrilación auricular o aleteo auricular que requirió hospitalización durante 24 o más horas en 127 (3%) pacientes tratados con Icosapentanoato de etilo en comparación con 84 (2%) pacientes que recibieron placebo [HR = 1.5 (IC 95% 1.14, 1.98)]. La incidencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular o aleteo auricular.

Potencial de reacciones alérgicas en pacientes con alergia a los peces

EPAPURE contiene ésteres etílicos del ácido graso omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA), obtenido del aceite de pescado. No se sabe si los pacientes con alergias al pescado y / o mariscos tienen un mayor riesgo de una reacción alérgica a EPAPURE. Informe a los pacientes con hipersensibilidad conocida a los peces y / o mariscos sobre el potencial de reacciones alérgicas a EPAPURE y les aconsejará que suspendan EPAPURE y busquen atención médica si se produce alguna reacción.

Sangrado

EPAPURE se asocia con un mayor riesgo de sangrado. En un ensayo de resultados cardiovasculares doble ciego controlado con placebo de 8.179 pacientes, 482 (12%) pacientes que recibieron Icosapentanoato de etilo experimentaron un evento hemorrágico en comparación con 404 (10%) pacientes que recibieron placebo. Se produjeron hemorragias graves en 111 (3%) de los pacientes con Icosapentanoato de etilo frente a 85 (2%) de los pacientes que recibieron placebo. La incidencia de sangrado fue mayor en pacientes que recibieron medicamentos antitrombóticos concomitantes, como aspirina, clopidogrel o warfarina.

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo:

Los datos disponibles de los informes de casos publicados y la base de datos de farmacovigilancia sobre el uso de Icosapentanoato de etilo en mujeres embarazadas son insuficientes para identificar un riesgo asociado con el medicamento para defectos congénitos mayores, aborto involuntario o resultados adversos maternos o fetales. Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y aborto involuntario para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Lactancia:

Los estudios publicados han detectado ácidos grasos omega-3, incluido el EPA, en la leche humana. Las mujeres lactantes que reciben ácidos grasos omega-3 orales para suplementación han resultado en niveles más altos de ácidos grasos omega-3 en la leche materna. No hay datos sobre los efectos de los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en el lactante ni en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de EPAPURE de la madre y cualquier posible efecto adverso de EPAPURE sobre el niño amamantado o por la afección materna subyacente.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos bien controlados de Icosapentanoato de etilo, el 45% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos pacientes y los grupos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) deben controlarse periódicamente durante el tratamiento con EPAPURE.

Reacciones adversas:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia en ensayos clínicos

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

Ensayo de resultados cardiovasculares

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de resultados cardiovasculares, 8.179 pacientes estabilizados con estatinas fueron aleatorizados para recibir Icosapentanoato de etilo o placebo y se les siguió durante una mediana de 4.9 años. La mediana de edad al inicio del estudio fue de 64 años, 29% eran mujeres, 90% blancas, 5% asiáticas, 2% eran negras y 4% identificadas como de etnia hispana. Las reacciones adversas frecuentes (incidencia $\geq 3\%$ en Icosapentanoato de etilo y $\geq 1\%$ más frecuentes que placebo) incluyeron dolor musculoesquelético, edema periférico, estreñimiento, gota y fibrilación auricular.

Ensayos de hipertrigliceridemia

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con niveles de triglicéridos entre 200 y 2000 mg / dL tratados durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con Icosapentanoato de etilo con una incidencia $\geq 1\%$ más frecuente que el placebo en base a datos agrupados incluyeron artralgia y dolor orofaríngeo.

Experiencia post-comercial

Se han identificado reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Icosapentanoato de etilo. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a drogas.

- Diarrea
- Aumento de los triglicéridos en sangre
- Malestar abdominal
- Dolor en las extremidades.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Anticoagulantes y Antiplaquetarios: Mayor riesgo de sangrado con anticoagulantes y agentes antiplaquetarios. Algunos estudios publicados con ácidos grasos omega-3 han demostrado una prolongación del tiempo de sangrado. La prolongación del tiempo de sangrado reportado en esos estudios no ha excedido los límites normales y no produjo episodios de sangrado clínicamente significativos. Monitoree a los pacientes que reciben EPAPURE y anticoagulantes concomitantes y / o agentes antiplaquetarios para detectar hemorragias.

Omeprazol: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} en estado estacionario de omeprazol cuando se administró conjuntamente a 40 mg / día en estado estacionario.

Rosiglitazona: en un estudio de interacción farmacológica con 28 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC o la C_{máx} de dosis única de rosiglitazona a 8 mg.

Warfarina: en un estudio de interacción fármaco-fármaco con 25 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario de dosis única no cambió significativamente el AUC o C_{max} de R y S-warfarina o la farmacodinámica anticoagulante de warfarina administrado conjuntamente como warfarina racémica a 25 mg.

Atorvastatina: en un estudio de interacción farmacológica de 26 sujetos adultos sanos, Icosapentanoato de etilo 4 g / día en estado estacionario no cambió significativamente el AUC_T o la C_{máx} de atorvastatina, 2-hidroxiatorvastatina o 4-hidroxiatorvastatina cuando se administró juntamente con atorvastatina 80 mg / día en estado estacionario.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar EPAPURE

Evaluar los niveles de lípidos antes de iniciar la terapia. Identifique otras causas (p. Ej., Diabetes mellitus, hipotiroidismo o medicamentos) de niveles altos de triglicéridos y administre según corresponda.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Los pacientes deben realizar una ingesta nutricional y actividad física adecuadas antes de recibir EPAPURE, que debe continuar durante el tratamiento con EPAPURE.

La dosis diaria de EPAPURE es de 4 gramos por día; dos cápsulas de 1 gramo dos veces al día con comida.

Se debe recomendar a los pacientes que traguen las cápsulas de EPAPURE enteras. No rompa, triture, disuelva ni mastique las cápsulas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012415 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1. METGLITAL 1000 MG / 4 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20039446
Radicado : 2017007917 / 20191206444
Fecha : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato + 4 mg de Glimepirida

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019009914 emitido mediante Acta No. 02 de 2017 segunda parte numeral 3.1.7.33, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario el producto de la referencia.

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos recomienda continuar con el proceso de renovación dado que es el producto innovador por lo que no son pertinentes los estudios de bioequivalencia.

3.1.7.2. METGLITAL LEX 850 MG / 2 MG TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20039128
Radicado : 2017022743 / 20191242971
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 2 mg de Glimepirida + 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013531 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB segunda parte numeral 3.2.9, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

Concepto: La la Sala Especializada de Medicamentos recomienda continuar con el proceso de renovación dado que es el producto innovador por lo que no son pertinentes los estudios de bioequivalencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.3. METGLITAL LEX 850 / 4 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20046981
Radicado : 2017024308 / 20191244313
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 4 mg de Glimepirida + 850 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013698 emitido mediante Acta No. 10 de 2017 SEMPB segunda parte numeral 3.2.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Concepto: La la Sala Especializada de Medicamentos recomienda continuar con el proceso de renovación dado que es el producto innovador por lo que no son pertinentes los estudios de bioequivalencia.

3.1.7.4. PREGABALINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 20137666
Radicado : 2017176866 / 20191146960 / 20191150575
Fecha : 06/08/2019
Interesado : Aurobindo Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Aurobindo Pharma Limited Unit VII

Composición: Cada Cápsula contiene 300 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019003347 con el fin de continuar con la aprobación de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dió respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.1.7.3., de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioexención de los productos pregabalina capsulas en las concentraciones de 300mg, 150mg y 75mg fabricado por Aurobindo frente al producto Lyrica. Lo anterior teniendo en cuenta que el interesado:

No allega la validación de la técnica analítica para el desarrollo de los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6,8, adicional no da respuesta con lo solicitado de la prueba de selectividad para cada pH ya que allega especificación y no resultado Adicional allega resultado de perfiles de disolución con resultados no reproducibles a los obtenidos en el radicado inicial.

No allega la validación de la técnica analítica de los perfiles de disolución a los pH 1,2; 4,5 y 6,8 y no allega resultado de la prueba del filtro y selectividad que se le solicito, el interesado allega un protocolo de la validación. En el anexo al expediente con radicado 20191150575 del 06/08/2019 allega validación para la disolución pero se observa con el mismo código presentado en el radicado de la respuesta a auto con la misma información pero titulado como Protocolo.

La información allegada en la tabla del folio 9 allegada en el radicado 20191146960 como respuesta al auto indica peso de llenado del producto terminado que no corresponde con las especificaciones establecidas en los certificados de análisis de los productos test terminados de pregabalina capsula con concentración 300mg , 150mg y 75 mg. Por ejemplo para el producto Pregabalina 300mg capsula en la respuesta al auto indica peso promedio entre 530+/-3% (514,10mg -545,90mg) y en el certificado de la capsula el peso de la misma es 39mg para un peso final del producto aproximado a 569mg, dato que no corresponde al presentado en el folio 9 de la respuesta en el cual indica 629,2mg.

Los cromatogramas allegados en los folios 33-215 del radicado de la respuesta a auto se evidencia con fecha de adquirido noviembre , diciembre de 2012 fecha en el que

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ya se encontraba vencido el producto de referencia Lyrica 300mg para el producto pregabalina 300mg el cual tenía fecha de vencimiento septiembre 2012. Para las concentraciones menores no se evidencia información del producto de referencia utilizado.

No allega proceso de fabricación de los lotes utilizados en el estudio 2012. Ni comparación solicitada procesos de fabricación de los productos. No permitiendo evidenciar si tienen el mismo proceso de fabricación.

La información allegada de los centros no corresponde al lugar donde se desarrollaron los perfiles de disolución, el interesado allega información de centro clínicos, no del centro donde se realizó los perfiles de disolución.

No allega la información solicitada frente al cálculo de similitud.

3.1.7.5. EXITELEV® 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20174748
Radicado : 20191253089
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Lek Pharmaceuticals D.D.

Composición: Cada tableta contiene 1000 mg de Levetiracetam

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 in vivo / in vitro para continuar con la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

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

1. Adjuntar resultados de la evaluación del parámetro Límite de cuantificación en la validación *in vitro*, allegar 20% de los cromatogramas completos (área,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de esta evaluación y el criterio de aceptación del parámetro.

2. Aclarar cómo fue realizada la identificación individual de las muestras de plasma humano con el fin de evitar la confusión o contaminación de estas durante el estudio.
3. Allegar copia de la póliza de seguros que cubrió la evaluación clínica de la realización del estudio Proyecto No. 1011LVT1, donde se realizó la determinación del analito levetiracetam en condición de ayuno

3.1.7.6. PARKEN® 25/250 MG TABLETAS

Expediente : 47458
Radicado : 20191147997 / 20201083902
Fecha CR : 21/05/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 25 mg de Carbidopa H₂O equivalente a Carbidopa + 250 mg de Levodopa

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002467 emitido mediante Acta No. 26 de 2019 numeral 3.1.7.17, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 26 de 2019 SEM numeral 3.1.7.17, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Parken® 25/250mg (Carbidopa/Levodopa 25mg/250mg) tabletas, fabricado por Laboratorios Siegfried S.A.S., Colombia, frente el producto de referencia Sinemet® 25/250 mg

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

tabletas (CARBIDOPA/LEVODOPA 25mg/250mg) fabricado por Mylan Pharmaceuticals INC., Estados Unidos.

3.1.7.7. ACIDO VALPROICO

Expediente : 20116613
Radicado : 20191094969 / 20201091611 / 20201132450
Fecha CR : 04/06/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Ácido Valproico

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020002330 emitido mediante Acta No. 25 de 2019 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la bioexención por proporcionalidad de dosis para el producto Acido Valproico 250 tableta liberación retardada por los siguientes motivos:

El estudio in vivo de bioequivalencia del producto Acido Valproico 500mg tableta de liberación retardada, presentado con el radicado 20191089884 tuvo concepto de negación en el Acta No. 20 de la SEM 2020 numeral 3.1.7.21 en consecuencia no es viable optar a bioexención para la concentración de 250mg.

Adicionalmente, el interesado allega respuesta que dice para los perfiles que las 2 primeras horas corresponden a la gastrorresistencia en el medio pH 1,2 seguido de la disolución en jugo intestinal a pH 6,8 o medio de control de calidad pH 7,5. Pero la validación como los resultados de los perfiles de disolución allegados evidencian que el tiempo en medio ácido fue de 75 minutos no da cumplimiento de someter a un pH ácido por 2 horas el producto como se establece en la resolución 1124 y método

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





farmacopeico para producto con esta forma farmacéutica de liberación retardada y conforme se aprobó esta forma farmacéutica en el protocolo de estudio.

El comportamiento que se evidencia del perfil de disolución presentado en el folio 200 a pH 4,5 no evidencia una cinética igual para los dos concentraciones de los productos que están siendo sometidos por proporcionalidad de dosis teniendo en cuenta que es la misma concentración final 111µg/mL

Asimismo, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que revisada la documentación allegada por el interesado que el producto con principio activo ácido valpróico, concentración 250 mg y forma farmacéutica tableta de liberación retardada le corresponde la norma 19.9.0.0.N10.

3.1.7.8. GEFITINIB TABLETA CUBIERTA 250 MG - TABLETAS RECUBIERTAS.

Expediente : 20150402
Radicado : 20181175396 / 20191213380 / 20191215749
Fecha CR : 21/01/2020
Interesado : Cipla LTD.
Fabricante : Cipla LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019011132 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.14, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Gefitinib 250mg tabletas recubiertas fabricado por Cipla Limited de Salcette, Goa, India frente al

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

producto de la referencia IRESSA ® 250 mg tabletas recubiertas de AstraZeneca AB, Suecia.

3.1.7.9. TIROXIN® 150 MCG TABLETAS

Expediente : 19943979
Radicado : 20181164323 / 20181249839 / 20191198043
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Siegfried S.A.S
Fabricante : Laboratorios Siegfried S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 150 mcg de Levotiroxina Sodica Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019007792 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.1.7.24, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Concepto: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante acta no. 07 de 2019, numeral 3.1.7.24, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto tiroxin levotiroxina 150mcg tabletas fabricado por Laboratorios Sigfried S.A.S. frente al producto de la referencia Synthroid Levotiroxina 150mcg tabletas de abbott.

3.1.7.10. DALYRA® 10 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20160712
Radicado : 20191057994 / 20191247867
Fecha CR : 23/07/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 10 mg de Dalfampridina

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.27 la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 23 de 2019, numeral 3.1.7.27, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Dalyra (dalfampridina 10 mg tabletas de liberación prolongada) fabricado por Alkem Laboratories Limited, India frente al producto de la referencia Fampyra (fampridina 10 mg tabletas de liberación prolongada) fabricado por Alkermes Pharma Ireland Limited y distribuido por Biogen Idec Canadá Inc.

3.1.7.11. ABIDRO® 250 MG TABLETAS

Expediente : 20155607
Radicado : 20181255194 / 20201013641
Fecha CR : 24/08/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014252 emitido mediante Acta No. 07 de 2019 numeral 3.1.7.8, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 07 de 2019

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



numeral 3.1.7.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda no aceptar el estudio de Bioequivalencia para abiraterona. Lo anterior, por cuanto:

1. No allegó soportes que demostraran que el centro RA Chem Pharma Limited, India se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en la etapa bioanalítica de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016. Lo allegado son documentos expedidos por entidades no incluidas en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
2. No se evidencia que haya allegado los soportes que certificaran que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que pudieran alterar la absorción del fármaco, y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016), conforme al compromiso indicado por usted en la respuesta auto.

3.1.7.12. CAPETABIN 500 MG TABLETAS

Expediente : 20146928
Radicado : 20181125544 / 20191022207 / 20201029076
Fecha CR : 08/07/2020
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición: Cada tableta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020004227 en el sentido de revocar la Resolución mencionada, expedir una nueva y conceder el Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora acepta los argumentos del recurso de reposición y recomienda aprobar el estudio de Bioequivalencia para el

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

producto Capecitabina de 500mg tabletas fabricado por Shilpa Medicare Limited, India frente al producto de la referencia Xeloda de Roche.

3.1.7.13. GEFINEX ®

Expediente : 20165119
Radicado : 20191117537 / 20201058327
Fecha CR : 15/09/2010
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Synthon Hispania, S.L.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 27 de 2019 numeral 3.1.7.10, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 27 de 2019, numeral 3.1.7.10, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Gefitinib 250mg tabletas recubiertas fabricado por Synthon Hispania S.L - España frente al producto de la referencia Iressa 250mg tabletas recubiertas de Astrazeneca UK Limited.

3.1.7.14. REMBRE 100 MG

Expediente : 20115460
Radicado : 20181234519 / 20191071880 / 20201147659 / 20201181149
Fecha CR : 09/10/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : Laboratorio LKM S.A.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020030293 en el sentido de revocar el artículo primero de la mencionada Resolución y por tanto se proceda a aprobar los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Dasatinib 100mg tabletas fabricado por Laboratorio LKM S.A., Argentina frente al producto de la referencia Sprycel® 100 mg Tableta recubierta AstraZeneca Pharmaceuticals LP. EEUU para Bristol-Myers Squibb Company Princeton, EEUU.

Se recuerda al interesado que en lo atinente al tamaño de lote debe ajustarse al numeral 7.3.1 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.15. RYTMONORM 150 MG TABLETAS

Expediente : 45820
Radicado : 20191201050 / 20201187497
Fecha CR : 14/10/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & Co. KG

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Propafenona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012108 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para continuar con la modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante en el Acta 12 de 2020, numeral 3.1.7.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera adecuados los perfiles de disolución para el producto Rytmonorm (Propafenona 150mg tableta recubierta) como soporte de la adición de la nueva planta (México), y el compromiso de generar perfiles de disolución a dos lotes a escala de producción. Sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada incluyendo la validación del proceso de manufactura y la transferencia de tecnología entre la planta de Alemania y la Planta de México.

3.1.7.16. METREXATO 2.5 mg

Expediente : 20109362
Radicado : 20181264251 / 20191082313 / 20191086323 / 20191068503 / 20201147907
Fecha CR : 18/09/2020
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2020024282 en el sentido de revocar dicha resolución y en su lugar aprobar los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información enviada en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto metotrexato 2,5 mg tabletas fabricado por Blau Farmacéutica S.A. de Brasil frente al producto de la referencia Ledertrexate de Excella GmbH.

3.1.7.17. TARKA® SR 180/2 TABLETAS

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 230359
Radicado : 20201129494
Fecha CR : 29/07/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG

Composición:

Cada tableta de liberación sostenida contiene 2 mg de Trandolapril + 180 mg de Verapamilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para continuar con la modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución no solo promedios y resultados.**
2. **Aclarar porque en la validación de Trandolapril en el parámetro de exactitud solo se evaluaron 3 puntos y no se tuvo en cuenta ningún punto por encima del 100%.**
3. **Allegar el informe de validación de los procesos de fabricación en la nueva planta para evaluación por parte del grupo de registros sanitarios.**
4. **Con base en la información presentada de la comparación estadística entre los lotes de la planta anterior y la planta propuesta, esta no se considera valida teniendo en cuenta que no hay evidencia bibliográfica que soporte dicha metodología, por lo tanto deberán soportar esta comparación estadística con una metodología válida para formulaciones altamente variables de acuerdo alguna regulación internacional.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.1.7.18. TARKA® SR 240/4TABLETAS

Expediente : 19980087
Radicado : 20201129485
Fecha CR : 29/07/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S
Fabricante : Abbvie Deutschland GMBH & CO. KG

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 4 mg de Trandolapril + 240 mg de Verapamilo Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la continuar con la modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar los datos primarios de los perfiles de disolución no solo promedios y resultados.**
2. **Aclarar porque en la validación de Trandolapril en el parámetro de exactitud solo se evaluaron 3 puntos y no se tuvo en cuenta ningún punto por encima del 100%.**
3. **Allegar el informe de validación de los procesos de fabricación en la nueva planta para evaluación por parte del grupo de registros sanitarios.**
4. **Con base en la información presentada de la comparación estadística entre los lotes de la planta anterior y la planta propuesta, esta no se considera valida teniendo en cuenta que no hay evidencia bibliográfica que soporte dicha metodología, por lo tanto deberán soportar esta comparación estadística con una metodología válida para formulaciones altamente variables de acuerdo alguna regulación internacional.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.19. DEP 60 MG

Expediente : 20150350
Radicado : 20181174519 / 20201097794
Fecha CR : 24/08/2020
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Eurofarma Laboratorios S.A

Composición: Cada cápsula contiene 60 mg de Duloxetina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001702 emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.12, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 33 de 2018 numeral 3.1.7.12, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Dep 60mg (duloxetina) capsulas de liberación retardada fabricado por Eurofarma Colombia SAS frente al producto de la referencia Cymbalta ® de Eli Lilly and c.o.

3.1.7.20. LETROZOL 2.5 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20168886
Radicado : 20191166179
Intención No. : 2019003755
Fecha CR : 16/09/2020
Interesado : Aurobindo Colombia Pharma S.A.S
Fabricante : Eugia Pharma Specialities Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.5 mg de Letrozol

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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 in vitro para continuar con la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar el informe final del estudio donde se evidencie: diseño del estudio, número de voluntarios reclutados, criterios de inclusión y exclusión, tiempos de muestreo, administración y tiempos de muestreo, abandonos y causas de retirada, auditorias y seguimientos por parte del patrocinador, reacciones adversas y su tratamiento. (teniendo en cuenta que la información allegada corresponde al protocolo).(Numeral 7.8 anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).**
2. **Allegar los resultados de los voluntarios tabulados y las respectivas curvas de concentración sanguínea versus tiempo y el 20% de los cromatogramas de estos resultados. (Numeral 7.8 anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).**
3. **Allegar el certificado de análisis de los productos utilizados en el estudio 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%.(Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
4. **Indicar el tamaño y número de lote del producto test utilizado en el estudio de bioequivalencia. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).**
5. **Allegar el informe estadístico del estudio de bioequivalencia para el producto Letrozol 2,5 mg. (Numeral 7.8 anexo técnico 1 Resolución 1124 de 2016).**

3.1.7.21. CIPRO® XR 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROGRAMADA

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 19940812
Radicado : 20191160769
Fecha CR : 29/11/2019
Interesado : Bayer S.A
Fabricante : Bayer A.G

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Ciprofloxacino:

1. Capa de liberación inmediata: 366.7 mg Ciprofloxacino Clorhidrato USP
2. 41.7 mg de Ciprofloxacino Betaína
3. Capa de liberación controlada: 302.74 mg Ciprofloxacino Clorhidrato USP
4. 464.3 mg de Ciprofloxacino Betaína equivalentes a Ciprofloxacino Base Anhidra

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y teniendo en cuenta que el estudio desarrollado para Cipro XR liberación prolongada es adecuado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el trámite de renovación del registro sanitario.

3.1.7.22. BYDUREON BCISE EXENATIDA 2.35 MG SUSPENSIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20162033
Radicado : 20191074742
Intención No. : 2019003274
Fecha CR : 16/09/2020
Interesado : AztraZeneca Colombia S.A.S
Fabricante : Amylin Ohio LLC

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Composición:

Cada dosis de suspensión inyectable de liberación prolongada contiene 2 mg Exenatida

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012715 la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.23. DOXORRUMAL

Expediente : 20145606
Radicado : 20181103258 / 20191194594 / 20201138103
Fecha CR : 2/09/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda
Fabricante : Laboratorios Kemex.

Composición: Cada mL contiene 2 mg de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008922, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.24. NEXTINIB® 100MG TABLETAS RECUBIERTAS

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

NEXTINIB® 400MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20135174
Radicado : 2017148664 / 2017149546 / 20181255310
Fecha CR : 31/10/2019
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición: Cada tableta contiene 100 mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018012212 emitido mediante Acta No. 09 del 2018 numeral 3.1.7.2, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.25. LEVOTIROXINA 25 MCG TABLETAS

Expediente : 20027645
Radicado : 20201149289
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 25 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.26. LEVOTIROXINA 50 MCG TABLETAS

Expediente : 19985993
Radicado : 20201149304
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 50 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.27. LEVOTIROXINA 75 MCG TABLETAS

Expediente : 20027702
Radicado : 20201149367
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 75 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.28. LEVOTIROXINA 100 MCG TABLETAS

Expediente : 19985888
Radicado : 20201149393
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Composición: Cada tableta contiene 100 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.29. LEVOTIROXINA 125 MCG TABLETAS

Expediente : 20030709
Radicado : 20201150059
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Tecnoquímicas S.A. (Planta Jamundí)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta contiene 125 mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.30. LATEFA®

Expediente : 20071501
Radicado : 20201151084
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 300 mg de Lamivudina + 600 mg de Efavirenz

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 in vivo para la modificación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.7.31. NOVAFLEX® 60MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA
NOVAFLEX® 30MG CAPSULAS DE LIBERACION RETARDADA**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20083249 / 20084575
Radicado : 20201151588
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición:

- Cada cápsula de liberación retardada contiene 60 mg de Duloxetina Base
- Cada cápsula de liberación retardada contiene 30 mg de Duloxetina Base

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada (cápsula con cubierta entérica)

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.32. NEXTIDINA® 100 MG

Expediente : 20143426
Radicado : 20181070257 / 20191075421
Fecha CR : 23/09/2020
Interesado : Next Pharma Sourcing S.A.S
Fabricante : Shilpa Medicare Limited

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.33. DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 100 MG

Expediente : 20187895
Radicado : 20201156752
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Dasatinib

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 in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.34. DAKMIRED TABLETAS RECUBIERTAS 70 MG

Expediente : 20188738
Radicado : 20201168016
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Dasatinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.35. ALBAVIR® TABLETAS

Expediente : 20041008
Radicado : 2017026738 / 20201014621
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Mylan Laboratories Limited
Fabricante : Mylan Laboratories Limited

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 600 mg de Abacavir Base + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019013532 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.36. LEVIPIL® 1 G

Expediente : 20080279
Radicado : 20201160064
Fecha CR : 30/09/2020
Interesado : Química Fina S.A

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries LTD

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Levetiracetam

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 in vitro para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.37. LEVETIRACETAM 500 MG TAB

Expediente : 20120803

Radicado : 20181140744 / 20191163641

Fecha CR : 18/09/2020

Interesado : Fundación Instituto Neurológico de Antioquia INDEA

Fabricante : Claripack S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2019027635 la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.38. VENOXOR 150 MG

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20023112
Radicado : 20191044312 / 20191196128
Fecha CR : 10/03/2020
Interesado : Calier Farmacéutica de Colombia S.A
Fabricante : Pharmaten S.A.

Composición: Cada cápsula de liberación prolongada contiene 150 mg de Venlafaxina

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019008781 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEM numeral 3.1.7.34, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.39. CAPECITABINA 500 MG

Expediente : 20155788
Radicado : 20181257380 / 20201036587
Fecha CR : 12/06/2020
Interesado : Clínicos y Hospitalarios de Colombia S.A
Fabricante : Haupt Pharma Amareg, GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Capecitabina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019012774 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.7.7, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.40. ETITAM® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20063449
Radicado : 20191169750 / 20201137554
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Brainpharma S.A.S
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.28, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.41. ETITAM® 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20063447
Radicado : 20191169708 / 20201134281
Fecha CR : 13/08/2020
Interesado : Brainpharma S.A.S
Fabricante : Jubilant Generics Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Levetiracetam

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 02 de 2020 SEM numeral 3.1.7.27, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.42. PRELUDYO 150 MG

Expediente : 20020744
Radicado : 20191065249 / 20201150126
Fecha CR : 09/09/2020
Interesado : Tecnoquímicas S.A
Fabricante : Tecnoquímicas S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 150 mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005839 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.43. ANASTROZOL 1 mg TABLETA RECUBIERTA

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20039756
Radicado : 2017012801 / 20201135526
Fecha CR : 02/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A
Fabricante : Salutas Pharma GMBH

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1 mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020005812 emitido mediante Acta No. 23 de 2019 numeral 3.1.7.1 con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.44. LINALIDO® 25 MG CAPSULAS

Expediente : 20177578
Radicado : 20201040978
Fecha CR : 29/05/2020
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Labs Limited Unit V

Composición: Cada cápsula contiene 25 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.7.45. METFORMINA 1 g TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA
METFORMINA 500 mg TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

Expediente : 20157290
Radicado : 20191003432
Intención No. : 2018001127
Fecha CR : 16/09/2020
Interesado : MSN Laboratories Private Limited
Fabricante : MSN Laboratories Private Limited

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 1 g de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

**3.1.7.46. XAROBAN® 20 RIVAROXABÁN 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
XAROBAN® 15 RIVAROXABÁN 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Expediente : 20186442
Radicado : 20201132963
Fecha CR : 24/08/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S
Fabricante : Farmacéutica Paraguaya S.A.

Composición:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de Rivaroxaban
- Cada comprimido recubierto contiene 15 mg 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 in vivo / in vitro para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.47. HENOXABAN (RIVAROXABAN) 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20187414
Radicado : 20201149674
Fecha CR : 07/09/2020
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S
Fabricante : Macleods Pharmaceutical Limited

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg 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 in vivo / in vitro para la obtención del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.48. GENIB (GEFITINIB)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20166038
Radicado : 20191128068
Fecha CR : 12/06/2020
Interesado : Laboratorios Stein S.A
Fabricante : Lotus Pharmaceutical

Composición: Cada tableta contiene 20 mg de Gefitinib

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.49. GEFALTINIL 250 MG

Expediente : 20178908
Radicado : 20201065777
Fecha CR : 30/06/2020
Interesado : AI Pharma S.A.S
Fabricante : Teva Pharmaceuticals Industries Ltd

Composición: Cada tableta contiene 250 mg de Gefitinib

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 in vivo para la obtención del Registro Sanitario nuevo para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.7.50. D-FUMARIC 240

Expediente : 20175132
Radicado : 20191256486
Fecha CR : 30/04/2020
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S
Fabricante : Alkem Laboratories Limited

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene 240 mg de Dimetil Fumarato

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.7.51. CLONAZEPAM 2,0 MG TABLETAS

Expediente : 19978469
Radicado : 2017095332 / 20181156479 / 20191086323
Fecha CR : 25/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.
Fabricante : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 2 mg de Clonazepam USP

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 07 de 2019 numeral

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





3.1.7.34, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia in vivo para la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1. GLUCOPHAGE® METFORMINA

Expediente : 20082257
Radicado : 20181081827 / 20191135685
Fecha CR : 16/10/2020
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo para el producto de la referencia en relación con una tableta de metformina de 1000mg (Glucophage®, comercializada en Colombia por Merck S.A) administradas a voluntarios sanos en condición postprandial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1. NORELGESTROMINA 6 mg + ETINILESTRADIOL 0.6 mg SISTEMAS TRANSDERMICO

Expediente : 20053523
Radicado : 20201006007

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha CR : 14/01/2020

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

Composición:

Cada parche transdérmico que contiene 6 mg de Norelgestromina + 0.60 miligramos de Etinilestradiol.

Forma farmacéutica: Solución para uso transdérmico (parche)

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal

Contraindicaciones:

Evra® no debería utilizarse en mujeres que actualmente tengan las siguientes condiciones:

- tromboflebitis, trastornos tromboembólicos
- antecedentes de tromboflebitis venosa profunda o trastornos tromboembólicos
- condiciones trombofílicas conocidas
- enfermedad cerebrovascular o de las arterias coronarias
- enfermedad cardíaca valvular con complicaciones
- valores persistentes de presión sanguínea 160 mm hg sistólico o 100 mm hg diastólico
- diabetes con complicaciones vasculares
- migraña con aura focal
- carcinoma de mama presunto o conocido
- carcinoma de endometrio u otra neoplasia dependiente de estrógenos presunta o conocida
- sangrado genital anormal no diagnosticada
- ictericia colestática del embarazo o ictericia con el uso previo de anticonceptivos hormonales
- enfermedad hepatocelular aguda o crónica con función hepática anormal
- adenomas o carcinomas hepáticos
- embarazo presunto o conocido
- hipersensibilidad a cualquier componente de este producto
- pacientes que reciben combinaciones de fármacos con paritaprevir/ritonavir, ombitasvir y/o dasabuvir debido a elevaciones potenciales de alt

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Norelgestromina 6 mg + Etinilestradiol 0.6 mg Sistemas Transdermico:

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser:

Posología y Administración

EVRA® debe aplicarse sobre la piel sana intacta, limpia, seca y sin vello, en las nalgas, el abdomen, la parte exterior del brazo o superior del torso, en un lugar donde no sea rozado por la ropa ajustada. **EVRA®** no se debe aplicar en las mamas o sobre piel enrojecida, irritada o cortada. Cada parche consecutivo de **EVRA®** se debe aplicar en un lugar diferente de la piel, para ayudar a evitar la irritación potencial, aunque los parches pueden mantenerse dentro del mismo sitio anatómico.

El parche se debe presionar firmemente contra la piel hasta que los bordes queden bien adheridos. Para prevenir la interferencia con las propiedades adhesivas de **EVRA®**, no se debe aplicar maquillaje, cremas, lociones, polvos u otros productos tópicos en el área de la piel donde el parche **EVRA®** está colocado, o donde vaya ser aplicado.

Se recomienda que las usuarias verifiquen visualmente el parche todos los días para asegurarse que continúa bien adherido.

Posología

Para lograr máxima efectividad anticonceptiva, **EVRA®** debe utilizarse exactamente como se indica.

Sólo se debe emplear un parche a la vez. Parche **EVRA®** no debe ser cortado, dañado o alterado de ninguna manera. Si se corta, daña o altera el tamaño del parche **EVRA®**, la efectividad anticonceptiva puede ser afectada.

La anticoncepción con **EVRA®** comienza el primer día de la menstruación. El día que se aplica el primer parche (Día 1/Día de Inicio) determina los Días de Cambio subsecuentes. El Día del Cambio del parche será este día cada semana, (Días 8, 15 y 22 del ciclo y Día 1 del ciclo siguiente).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un solo parche se aplica y se utiliza durante una semana completa (7 días).

Cada parche usado se retira y se reemplaza inmediatamente por uno nuevo el mismo día de la semana (Día de Cambio), los Días 8 y 15 del ciclo. Los cambios del parche pueden ocurrir a cualquier hora del Día de Cambio programado.

En la cuarta semana, que comienza el Día 22, no se utiliza el parche.

Un nuevo ciclo anticonceptivo comienza al día siguiente después de la semana sin parche; el siguiente parche EVRA® se debe aplicar incluso si no ha habido sangrado o si el sangrado no se ha detenido.

Bajo ninguna circunstancia debe haber un intervalo de más de 7 días sin parche entre los ciclos de dosificación. Si hay más de 7 días sin el parche, la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. En este caso, se debe emplear simultáneamente un anticonceptivo no hormonal durante 7 días. Al igual que con los anticonceptivos orales combinados, el riesgo de ovulación aumenta con cada día que exceda el periodo recomendado sin anticonceptivo. Si hubo coito durante este intervalo prolongado sin parche, se debe considerar la posibilidad de fecundación.

Si el tratamiento del ciclo 1 comienza después del Día 1 del ciclo menstrual, se debe usar simultáneamente un anticonceptivo no hormonal, sólo durante los primeros 7 días consecutivos del primer ciclo de tratamiento.

Si el parche EVRA® se levanta por los bordes o se despegua completamente y permanece despegado, ocurre un suministro insuficiente del fármaco.

Si EVRA® permanece incluso parcialmente despegado:

- **Durante menos de un día (hasta 24 horas): se debe volver a aplicar en el mismo lugar o reemplazar con un nuevo parche EVRA® inmediatamente. No se necesita un anticonceptivo adicional. El siguiente parche EVRA® se debe aplicar en el “Día de Cambio” habitual.**
- **Durante más de un día (24 horas o más) o si la usuaria no se dio cuenta cuándo se desprendió o despegó o el parche: la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debe interrumpir el ciclo anticonceptivo actual y comenzar inmediatamente un nuevo ciclo aplicándose un nuevo parche EVRA®. Hay ahora un nuevo “Día 1” y un nuevo “Día de Cambio”. En forma**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



simultánea debe emplearse un anticonceptivo no hormonal sólo durante los primeros 7 días del nuevo ciclo.

Un parche no debería aplicarse de nuevo si éste ya no se adhiere, si se ha pegado sobre sí mismo o sobre otra superficie, si tiene otro material pegado o si se ha levantado o se ha desprendido anteriormente. Si un parche no puede ser adherido nuevamente, se debe aplicar inmediatamente un nuevo parche. No deberían utilizarse adhesivos adicionales o vendajes para sujetar en su lugar el parche EVRA®.

Si se retrasan los Días del Cambio del parche EVRA® subsecuente:

- **Al principio de cualquier ciclo con parche (Semana Uno/Día 1):** La usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debería aplicarse el primer parche del nuevo ciclo tan pronto como lo recuerde. Ahora hay un nuevo “Día de Cambio” del parche y un nuevo “Día 1”. Debe utilizarse simultáneamente un anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días del nuevo ciclo. Si hubo coito durante este intervalo prolongado sin parche, se debe considerar la posibilidad de fecundación.
- **En la mitad del ciclo (Semana Dos/Día 8 o Semana Tres/Día 15):** Durante uno o dos días (hasta 48 horas): la usuaria debería aplicarse inmediatamente un nuevo parche EVRA®. El siguiente parche EVRA® debería aplicarse en el “Día de Cambio” habitual. No se requiere el uso de anticonceptivo adicional. Durante más de dos días (48 horas o más): la usuaria puede no estar protegida contra el embarazo. La usuaria debería interrumpir el ciclo anticonceptivo actual y comenzar inmediatamente un nuevo ciclo de cuatro semanas, colocándose un nuevo parche EVRA®. Ahora hay un nuevo “Día 1” y un nuevo “Día de Cambio”. Se debe emplear simultáneamente un anticonceptivo no hormonal durante los primeros 7 días consecutivos del nuevo ciclo.
- **Al final del ciclo (Semana Cuatro/ Día 22):** Si no se ha quitado el parche EVRA® al comienzo de la Semana 4 (Día 22), debe ser removido lo antes posible. El siguiente ciclo debería comenzar el “Día del Cambio” habitual, que es al día siguiente del Día 28. No es necesario tomar otras medidas anticonceptivas.

Ajuste del Día del Cambio

Si la usuaria desea mover el Día del Cambio, el ciclo actual debería completarse, removiendo el tercer parche EVRA® en el día correcto. Durante la semana sin parche se puede seleccionar un nuevo Día del Cambio, aplicando el primer parche EVRA® del siguiente ciclo la primera vez que llegue el día deseado. En ningún caso debería

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



haber más de 7 días consecutivos sin parche.

Sustitución de un anticonceptivo oral

El tratamiento con EVRA® debería comenzar el primer día del sangrado por privación. Si no se produce el sangrado por privación dentro de los 5 días siguientes a la toma de la última tableta activa (que contenga hormona), debe descartarse el embarazo antes de empezar el tratamiento con EVRA®. Si la terapia comienza después del primer día del sangrado por privación, debe utilizarse simultáneamente un anticonceptivo no hormonal durante 7 días. Si transcurren más de 7 días después de tomar la última tableta activa del anticonceptivo oral, la paciente podría haber ovulado. Se debería aconsejar a la paciente que consulte a un médico antes de iniciar el tratamiento con EVRA®. Si hubo coito durante este intervalo prolongado sin parche, se debería considerar la posibilidad de fecundación.

Uso después de parto

Las usuarias que opten por no amamantar deberían comenzar la terapia anticonceptiva con EVRA® no antes de 4 semanas después del parto.

Uso después de un aborto o aborto involuntario

EVRA® se puede comenzar a utilizar inmediatamente después de un aborto o aborto involuntario que ocurra antes de las 20 semanas de gestación. No se necesita un método anticonceptivo adicional si EVRA® se empieza a usar inmediatamente. Hay que considerar que la ovulación puede ocurrir dentro de los 10 días siguientes a un aborto o aborto involuntario. Después de un aborto o aborto involuntario que ocurra a las 20 semanas o más de gestación, EVRA® se puede empezar a usar en el Día 21 después del aborto o el primer día de la primera menstruación espontánea, lo que ocurra primero. No se conoce incidencia de ovulación en el día 21 posterior al aborto (a las 20 semanas de gestación).

Sangrado intercurrente o manchado

En caso de sangrado intercurrente o manchado (sangrado que ocurra durante el uso de EVRA®) se debería continuar el tratamiento. Este tipo de sangrado desaparece usualmente después de los primeros ciclos. Si el sangrado intercurrente persiste, se debería considerar una causa diferente de EVRA®.

La incidencia de sangrado intercurrente y manchado con EVRA® es estadística y clínicamente comparable a la observada con anticonceptivos orales que contienen entre 20 – 40 mcg de EE. En caso no haya sangrado por privación (sangrado que

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debería ocurrir durante la semana sin parche), el tratamiento se debería continuar en el siguiente Día del Cambio programado. Si EVRA® se ha utilizado correctamente, la ausencia de sangrado por privación no es necesariamente un indicio de embarazo. Sin embargo, se debería descartar la posibilidad de embarazo si la ausencia de sangrado por privación ocurre en dos ciclos consecutivos.

En caso de vómitos o diarrea

A diferencia de los anticonceptivos orales, los vómitos y la diarrea no deberían afectar a la liberación de la dosis con la aplicación transdérmica.

En caso de irritación cutánea

Si el uso del parche produce irritación molesta, puede aplicarse un nuevo parche en un nuevo sitio hasta el próximo Día del Cambio. Sólo debe utilizarse un parche a la vez. Adherencia del parche EVRA® La adherencia del parche se evaluó indirectamente mediante las tasas de sustitución por desprendimiento parcial o completo del parche. La experiencia con más de 70000 parches EVRA® utilizados como anticonceptivos durante 6 a 13 ciclos mostró que el 4.7% de los parches fueron sustituidos porque se sueltan (1.8%) o por desprenderse parcialmente (2.9%). De manera similar, en un estudio pequeño sobre el uso del parche en condiciones de esfuerzo físico y temperatura y humedad variable, menos del 2% de los parches se sustituyeron por desprendimiento total o parcial.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de EVRA® se estableció en mujeres a partir de 18 años de edad. Se espera que la seguridad y la eficacia sean iguales en adolescentes que han pasado la pubertad, y se recomienda la misma dosificación en estos sujetos. No está indicado el uso de EVRA® antes de la menarca.

Ancianos

No está previsto para ser usado por mujeres post-menopáusicas.

Insuficiencia renal

EVRA® no se han estudiado en mujeres con insuficiencia renal. No se necesita ajustar la dosis, pero como existen una sugerencia en la literatura de que la fracción no unida de EE es mayor, EVRA® se debería utilizar con supervisión en esta población.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Insuficiencia hepática

EVRA® está contraindicado en esta población.

3.1.9.2. VFEND® TABLETAS 50 MG VFEND® TABLETA 200MG VFEND 200 MG POLVO PARA INFUSIÓN

Expediente : 19943915 / 19943916 / 19943917
Radicado : 20201008772 / 20201008774 / 20201008775
Fecha : 17/ 01/ 2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Voriconazol.
- Cada tableta contiene 200 mg de Voriconazol.
- Cada 20 mL de solución reconstituida contiene 200 mg de voriconazol.

Forma farmacéutica:

- Tabletas recubiertas
- Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para el prescriptor, IPP basada en CDS22.0 de 18 Abril de 2016 v2.0

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

- **Dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para el prescriptor, IPP basada en CDS22.0 de 18 Abril de 2016 v2.0**

DOSIFICACIÓN

Tabletas recubiertas:

Las tabletas de voriconazol recubiertas se deben tomar por lo menos una hora antes, o una hora después de una comida.

Polvo para solución por infusión:

El voriconazol requiere reconstitución y dilución antes de su administración en infusión intravenosa.

El polvo para infusión en solución de voriconazol, no se recomienda para inyección en bolo.

Se recomienda administrar voriconazol a una velocidad máxima de 3 mg/Kg por hora en el curso de 1 a 3 horas.

Productos sanguíneos y concentrados de electrolitos.

No se debe administrar voriconazol en forma concomitante con ningún tipo de derivado sanguíneo o con infusiones a corto plazo de concentrados de electrolíticos, incluso si las dos infusiones se pasan por líneas separadas (o cánulas). Las alteraciones electrolíticas, como hipocalcemia, hipomagnesemia e hipocalcemia, se deben corregir antes de iniciar tratamiento con voriconazol.

Soluciones intravenosas que contienen electrolitos (no concentrados)

Voriconazol se puede infundir simultáneamente con otras soluciones que contengan electrolitos (no concentrados), pero deben ser infundidos por líneas separadas.

Nutrición parenteral total (NPT)

Voriconazol puede ser infundido simultáneamente con nutrición parenteral total, pero por líneas separadas. Si se infunde a través de un catéter multi-lumen, la NPT debe ser administrada a través de un puerto diferente al utilizado para voriconazol.

Uso en adultos

El tratamiento se debe iniciar con el régimen de dosis de carga intravenosa especificado para voriconazol, a fin de alcanzar concentraciones plasmáticas

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





adecuadas el Día 1. El tratamiento intravenoso debe continuarse durante al menos 7 días antes de cambiar al tratamiento oral. Una vez el paciente haya mejorado clínicamente y pueda tolerar el medicamento administrado vía oral, puede utilizarse la forma de tableta oral de voriconazol. Considerando su alta biodisponibilidad oral (96%), el cambio de administración intravenosa a administración oral es factible, cuando esté indicado clínicamente.

En la tabla siguiente se presenta información detallada de las recomendaciones de dosificación:

	Intravenosa	Oral ^a	
		<u>Pacientes con 40 Kg. y más</u>	<u>Pacientes con menos de 40 Kg.</u>
Régimen de Dosis de Carga para Todas las Indicaciones (primeras 24 horas)	6 mg/Kg. cada 12 horas	-	-
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)			
Profilaxis de infecciones fúngicas invasivas/ Prevención de infecciones emergentes	3 - 4 mg/Kg. cada 12 horas	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Aspergilosis invasiva ^a	4 mg/Kg.	200 mg	100 mg cada 12 horas

	Intravenosa	Oral ^a	
		<u>Pacientes con 40 Kg. y más</u>	<u>Pacientes con menos de 40 Kg.</u>
Infecciones por <i>Scedosporium</i> y <i>Fusarium</i> ^a / Otras infecciones fúngicas serias ^b	cada 12 horas	cada 12 horas	
Candidemia en pacientes no-neutropénicos	3-4 mg/Kg. cada 12 horas ^c	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas
Candidiasis esofágica	No evaluada	200 mg cada 12 horas	100 mg cada 12 horas

a En estudios con voluntarios sanos, la dosis oral de 200mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABC_T) similar a una dosis IV de 3 mg/kg cada 12 horas, la dosis oral de 300 mg cada 12 horas proporcionó una exposición (ABC_T) similar a una dosis IV de 4 mg/kg cada 12 horas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b En un estudio clínico pivotal de aspergilosis invasiva, la duración media del tratamiento con voriconazol IV fue 10 días (intervalo 2-85 días). La duración media del tratamiento oral con voriconazol fue 76 días (intervalo 2-232 días).

c En los ensayos clínicos, los pacientes con candidemia recibieron 3 mg/kg cada 12 horas como tratamiento primario, mientras que los pacientes con otras infecciones por *Candida* en tejidos profundos recibieron 4 mg/kg como tratamiento de rescate. La dosis apropiada debe basarse en la severidad y naturaleza de infección.

Ajustes de Dosis

Administración oral:

Si la respuesta del paciente es inadecuada, la dosis de mantenimiento se puede aumentar de 200 mg cada 12 horas (similar a 3 mg/kg IV cada 12 horas) a 300 mg cada 12 horas (similar a 4 mg/kg IV cada 12 horas) para la administración oral. Para los pacientes con menos de 40 Kg, la dosis oral se puede aumentar de 100 mg a 150 mg cada 12 horas.

Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento con dosis altas (por ejemplo, 300 mg orales cada 12 horas), disminuya la dosis oral de mantenimiento en 50 mg, paso a paso, hasta un mínimo de 200 mg cada 12 horas (o de 100 mg cada 12 horas, para pacientes de menos de 40 Kg).

La fenitoína se puede coadministrar con voriconazol, si la dosis de mantenimiento de voriconazol se aumenta de 200 mg a 400 mg oralmente, cada 12 horas (de 100 mg a 200 mg oralmente, cada 12 horas, en pacientes con menos de 40 Kg).

Cuando voriconazol se administra conjuntamente con efavirenz en dosis ajustadas, la dosis de mantenimiento del voriconazol se debe aumentar a 400 mg cada 12 horas.

La duración del tratamiento dependerá de las respuestas clínica y micológica del paciente.

Administración Intravenosa:

Si la respuesta del paciente es inadecuada con 3 mg/Kg cada 12 horas, la dosis intravenosa de mantenimiento se puede aumentar a 4 mg/Kg cada 12 horas.

Si los pacientes no pueden tolerar 4 mg/Kg cada 12 horas, disminuya la dosis intravenosa de mantenimiento a un mínimo de 3 mg/Kg cada 12 horas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La fenitoína se puede coadministrar con voriconazol, si la dosis intravenosa de mantenimiento de voriconazol se aumenta a 5 mg/Kg cada 12 horas.

La duración del tratamiento dependerá de las respuestas clínica y micológica del paciente.

Uso en la edad avanzada

No se requieren ajustes posológicos en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Tabletas recubiertas:

La farmacocinética del voriconazol administrado oralmente, no se afecta por insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve a severa.

Polvo para infusión en solución:

En pacientes con disfunción renal de moderada a severa (depuración de creatinina <50 mL/min), ocurre acumulación del vehículo intravenoso, sulfobutil-eter- β -ciclodextrina sódica (SBECD). A esos pacientes se les debe administrar el voriconazol por vía oral, a menos que una evaluación del riesgo-beneficio para el paciente, justifique el uso del voriconazol intravenoso. Los niveles de creatinina sérica se deben monitorear de cerca en esos pacientes y, si ocurren aumentos, se debe considerar el cambio del tratamiento a voriconazol oral.

El voriconazol es hemodializado, con una depuración de 121 mL/min. Una sesión de hemodiálisis de cuatro horas no remueve una cantidad de voriconazol que justifique ajuste de la dosis.

El vehículo intravenoso, SBECD, es hemodializado con una depuración de 55 mL/min.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño hepático agudo, evidenciado con la elevación de las pruebas de función hepática (ALT, AST). Se recomienda monitoreo continuo de las pruebas de función hepática, para detectar elevaciones adicionales. En pacientes con cirrosis leve a moderada (Child-Pugh A y B) que reciben voriconazol, se recomienda usar los regímenes de dosis de carga, pero dividiendo en dos la dosis de mantenimiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Voriconazol no se ha estudiado en pacientes con cirrosis hepática severa (Child-Pugh C).

Voriconazol se ha asociado con elevaciones en las pruebas de función hepática y signos clínicos de daño hepático, como ictericia, y solo se debe usar en pacientes con insuficiencia hepática severa, si los beneficios superan el riesgo potencial. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser monitoreados cuidadosamente para evidenciar toxicidad hepática.

Uso pediátrico

Utilización en niños (2 a menos de 12 años) y adolescentes jóvenes (12 a 14 años y de menos de 50 kg).

El régimen de dosificación recomendado es el siguiente:

	Intravenoso	Oral
Régimen de Dosis de Carga) (primeras 24 horas)	9 mg/kg cada 12 horas	No recomendado
Dosis de Mantenimiento (después de las primeras 24 horas)	8 mg/kg dos veces al día	9 mg/kg dos veces al día (una dosis máxima de 350 mg dos veces al día)

Nota: Con base en un análisis farmacocinético poblacional en 112 pacientes pediátricos inmunocomprometidos de 2 a <12 años de edad y 26 adolescentes inmunocomprometidos de 12 a <17 años de edad.

Se recomienda iniciar el tratamiento con régimen intravenoso, el régimen oral deberá considerarse únicamente después de una mejoría clínica significativa. Debe tenerse en cuenta que una dosis intravenosa de 8 mg/kg proporcionará una exposición al voriconazol aproximadamente 2 veces mayor que la dosis oral de 9 mg/kg.

Las anteriores recomendaciones de dosificación oral para niños están basadas en estudios donde se administró voriconazol en la formulación de polvo para suspensión oral. La bioequivalencia entre el polvo para suspensión oral y las tabletas, no ha sido investigada en la población pediátrica. Considerando que el tiempo de tránsito gastrointestinal en los pacientes pediátricos es limitado, la absorción desde las tabletas podría ser diferente en los pacientes pediátricos, en comparación con los adultos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 años de edad. Por lo tanto, no se recomienda voriconazol para niños menores de 2 años de edad. No se ha estudiado la utilización en pacientes pediátricos de 2 a <12 años de edad con insuficiencia hepática o renal.

En uso profiláctico no se ha establecido la seguridad y eficacia de voriconazol en pacientes menores de 12 años de edad (no hay suficientes estudios en esta población).

Utilización en adolescentes (12 a 14 años de edad y > 50 kg; 15 a 16 años sin importar el peso corporal)

Se deberá administrar voriconazol de la misma forma que se administra a los adultos.

Ajuste de la dosis

Si la respuesta del paciente no es adecuada, puede aumentarse la dosis en incrementos de 1 mg/kg (o en incrementos de 50 mg si la dosis oral máxima de 350 mg fue utilizada inicialmente). Si los pacientes no pueden tolerar el tratamiento, reduzca la dosis con decrementos de 1 mg/kg (o de 50 mg si la dosis oral máxima de 350 mg fue utilizada inicialmente).

Profilaxis en adultos

La profilaxis se debe iniciar el día del trasplante y se puede administrar durante un máximo de 100 días. Sólo se puede continuar hasta 180 días después del trasplante en caso de inmunosupresión continua o enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Dosis

El régimen de dosificación recomendado para la profilaxis es el mismo que para el tratamiento.

Por favor, consulte las tablas de tratamiento citadas en este documento.

Duración de la profilaxis

La seguridad y eficacia del uso de voriconazol durante más de 180 días no se ha estudiado adecuadamente en ensayos clínicos.

NUEVAS PREACUCIONES Y ADVERTENCIAS

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Riesgo de zigomicosis. Embarazo.

Hipersensibilidad: Se debe tener precaución cuando se prescriba voriconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros azoles.

Reacciones relacionadas con la infusión: Durante la administración de la formulación intravenosa de voriconazol, se observaron reacciones relacionadas con la infusión, predominantemente enrojecimiento facial y náuseas. Dependiendo de la severidad de los síntomas, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Eventos adversos cardíacos: Algunos azoles, incluido el voriconazol, se han asociado con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Durante el desarrollo clínico y la vigilancia post-comercialización, se han presentado casos raros de torsade de pointes en pacientes que toman voriconazol. Esos casos ocurrieron en pacientes gravemente enfermos, con múltiples factores de riesgo que generan confusión, como historia de quimioterapia cardiotoxica, cardiomiopatía, hipocalcemia y medicamentos concomitantes que pudieron haber sido contribuyentes. Voriconazol debe ser administrado con precaución en los pacientes con condiciones potencialmente proarrítmicas como:

- Prolongación del QT, congénita o adquirida
- Cardiomiopatía, en particular cuando hay insuficiencia cardíaca
- Bradicardia sinusal
- Arritmias sintomáticas
- Uso concomitante de medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT

Alteraciones electrolíticas, como hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia deben ser controladas y corregidas, si es necesario, antes de iniciar y durante el tratamiento con voriconazol.

Se condujo un estudio en voluntarios sanos, que examinó el efecto sobre el intervalo QT de dosis únicas de voriconazol, hasta 4 veces mayores que la dosis diaria usual. Ningún sujeto de ningún grupo tuvo un incremento en el QTc de > 60 mseg a partir de la línea de base.

Ningún sujeto experimentó un intervalo superior umbral que potencialmente tiene relevancia clínica, de 500 mseg.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad hepática: En estudios clínicos hubo casos de reacciones hepáticas serias, durante el tratamiento con voriconazol (incluyendo hepatitis clínica, colestasis e insuficiencia hepática fulminante, incluyendo casos fatales). Se observó que los casos de reacciones hepáticas ocurrieron principalmente en pacientes con condiciones médicas subyacentes graves (predominantemente malignidades hematológicas). En pacientes sin otros factores de riesgo identificables, ocurrieron reacciones hepáticas transitorias, incluyendo hepatitis e ictericia. La disfunción hepática usualmente ha sido reversible al discontinuar la terapia.

Monitoreo de la función hepática: Los pacientes que reciben voriconazol deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar toxicidad hepática. El manejo clínico debe incluir una evaluación de laboratorio de la función hepática (AST y ALT) en el inicio del tratamiento con voriconazol y al menos semanalmente durante el primer mes de tratamiento. Si se continúa el tratamiento, la frecuencia de monitoreo puede reducirse a mensual si no hay cambios en las pruebas de función hepática.

Si las pruebas de función hepática se tornan notablemente elevadas, voriconazol debe interrumpirse, salvo que el criterio médico del riesgo-beneficio del tratamiento para el paciente justifique el uso continuo.

Eventos adversos visuales: Hay reportes postmercado de eventos adversos visuales prolongados, incluyendo neuritis óptica y papiledema. Estos eventos ocurren principalmente en pacientes severamente enfermos con condiciones subyacentes y/o medicamentos concomitantes, las cuales pueden haber causado o contribuido a la aparición de estos eventos.

Eventos adversos renales: Se ha observado insuficiencia renal aguda en pacientes severamente enfermos, en tratamiento con voriconazol. Es probable que los pacientes que están siendo tratados con voriconazol, estén siendo tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos y que presenten condiciones concurrentes que pueden resultar en función renal disminuida.

Monitoreo de la función renal: Los pacientes deben ser monitoreados para detectar desarrollo de función renal anormal. Esto debe incluir exámenes de laboratorio, particularmente creatinina sérica.

Monitoreo de la función pancreática: Pacientes adultos y niños con factores de riesgo para desarrollar pancreatitis aguda (por ej. quimioterapia reciente, trasplante

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematopoyético de células madre (THCM)), deben ser monitoreados para el desarrollo de pancreatitis durante el tratamiento con voriconazol.

Efectos adversos dermatológicos: Se han reportado reacciones cutáneas exfoliativas, como síndrome de Stevens-Johnson, durante el tratamiento con voriconazol. En caso que un paciente desarrolle una reacción cutánea exfoliativa será preciso suspender la administración de voriconazol.

Adicionalmente, voriconazol ha sido asociado con reacción de fotosensibilidad cutánea. Se recomienda que los pacientes incluyendo los niños eviten la exposición a la luz solar directa durante el tratamiento con voriconazol y el uso de medidas como ropa protectora y protector solar con alto factor (FPS).

Tratamiento a largo plazo

Los siguientes eventos adversos graves se han registrado en relación con el tratamiento con voriconazol a largo plazo:

Carcinoma de células escamosas de la piel (SCC): En pacientes con reacciones cutáneas de fotosensibilidad y factores de riesgo adicionales, se ha informado carcinoma de células escamosas de la piel y melanoma durante tratamiento a largo plazo. Si se producen reacciones fototóxicas, asesoramiento multidisciplinar debe ser buscado y el paciente debe ser derivado a un dermatólogo. Se debe considerar la interrupción de voriconazol. Se debe realizar evaluación dermatológica de forma sistemática y regular, cuando voriconazol se continua a pesar de la aparición de las lesiones relacionadas con fototoxicidad-, para permitir la detección temprana y el manejo de las lesiones premalignas.

En caso que un paciente desarrolle una lesión cutánea con lesiones premalignas de la piel consistentes con carcinoma de células epidermoides o melanoma, será preciso considerar la suspensión de voriconazol.

Periostitis no infecciosa:

Se ha reportado periostitis en pacientes sometidos a trasplante durante el tratamiento prolongado con voriconazol. Si un paciente desarrolla dolor óseo y hallazgos radiológicos compatibles con periostitis deberá suspenderse voriconazol. **Riesgo de zigomicosis.** Se han reportado casos de infecciones por zigomicetos luego del uso prolongado de voriconazol.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso pediátrico:

Tratamiento: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de dos años. Se observó una frecuencia superior de elevaciones de las enzimas hepáticas en la población pediátrica. El voriconazol está indicado para pacientes pediátricos con dos o más años de edad. Se ha observado una mayor frecuencia en la elevación de enzimas hepáticas en la población pediátrica, sin embargo se debe monitorear la función hepática tanto en niños como adultos. La biodisponibilidad oral podría estar limitada en pacientes pediátricos de 2 a 12 años con malabsorción y peso corporal muy bajo para su edad. En tales casos, se recomienda la administración intravenosa del voriconazol.

La frecuencia de reacciones de fototoxicidad es mayor en la población pediátrica. Como se ha informado evolución hacia SCC, se deben garantizar medidas estrictas de fotoprotección en esta población de pacientes. En los niños que sufren lesiones de fotoenvejecimiento, como lentigo o efélides, se recomienda evitar el sol, y hacer seguimiento dermatológico, incluso después de la interrupción del tratamiento.

Profilaxis: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia, de voriconazol en uso profiláctico en pacientes menores de 12 años de edad (no hay suficientes estudios en esta población).

Everolimus (Sustrato de CYP3A4, sustrato de gp P): La coadministración de voriconazol con everolimus no se recomienda debido a que se espera que voriconazol aumente significativamente las concentraciones de everolimus. No existen datos suficientes que permitan dar recomendaciones de dosificación en esta situación.

Fluconazol (Inhibidores de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4): La coadministración de voriconazol oral y fluconazol oral produjo aumento significativo en C_{max} ABC_T de voriconazol en personas sanas. La reducción de la dosis y/o la frecuencia de voriconazol y fluconazol ue podrían eliminar este efecto no se han establecido. Se recomienda control de eventos adversos asociados con voriconazol si se utiliza después fluconazol.

Efavirenz (Inductor de CYP450; inhibidor y sustrato de CYP3A4): Cuando voriconazol se coadministra con efavirenz la dosis de voriconazol debe aumentarse a 400 mg cada 12 horas y la de efavirenz debe disminuirse a 300 mg cada 24 horas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fenitoína (Sustrato de CYP2C9 e inductor potente de CYP450): Se recomienda control cuidadoso de las concentraciones de fenitoína cuando se coadministra fenitoína con voriconazol.

La utilización concomitante de voriconazol y fenitoína deberá evitarse a menos que el beneficio compense el riesgo.

Ritonavir (Inductor potente de CYP450, inhibidor y sustrato de CYP3A4): La coadministración de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg dos veces al día) deberá evitarse a menos que la evaluación riesgo/beneficio justifique la utilización de voriconazol.

Metadona (sustrato de la CYP3A4): Se han asociado concentraciones plasmáticas aumentadas de metadona con toxicidad, incluyendo prolongación del intervalo QT. Se recomienda monitoreo frecuente de eventos adversos y de toxicidad relacionada con la metadona, durante la coadministración. Se podría requerir disminución de la dosis de la metadona.

Opiáceos de acción corta (sustrato de la CYP3A4): En casos de coadministración con voriconazol debe considerarse la disminución de las dosis de alfentanilo, fentanilo y otros opiáceos de acción corta con estructura similar al alfentanilo y metabolizados por la CYP3A4 (Ej., sufentanilo). Como el tiempo de vida media de alfentanilo se cuadruplicó cuando se administró concomitantemente con voriconazol y en un estudio, la utilización concomitante de voriconazol con fentanilo produjo un aumento en la ABC 0- ∞ de fentanilo en 1.4 veces, puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de los eventos adversos asociados con los opiáceos (incluido un periodo más prolongado de monitoreo respiratorio).

Opiáceos de acción prolongada (sustrato de CYP3A4): Será preciso considerar la reducción de la dosis de oxicodona y otros opiáceos de acción prolongada metabolizados por CYP3A4 (p.e., hidrocodona) cuando se administren concomitantemente con voriconazol. Puede ser necesario realizar un monitoreo frecuente de eventos adversos asociados con los opiáceos.

Aplica solamente para las tabletas:

Lactosa:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

NUEVAS REACCIONES ADVERSAS

El perfil de seguridad del voriconazol en adultos está sustentado en una base de datos de más de 2.000 sujetos (1.603pacientes adultos en estudios terapéuticos). Esto representa una población heterogénea, con pacientes con malignidades hematológicas, pacientes VIH con candidiasis esofágica e infecciones micóticas refractarias, pacientes no-neutropénicos con candidemia o aspergilosis y voluntarios sanos.

Además, se investigó la seguridad de voriconazol en 279 pacientes (incluidos 270 adultos) que fueron tratados con voriconazol en estudios de profilaxis. El perfil de eventos adversos en estos estudios de profilaxis fue similar al perfil de seguridad establecido a partir de 2000 pacientes en los estudios clínicos con voriconazol.

La tabla siguiente incluye las reacciones adversas por cualquier causa en una población de 1.873 adultos en estudios terapéuticos (1.603), estudios de profilaxis (270) y combinados.

Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron: deterioro visual, prueba de función hepática anormal, pirexia, erupción cutánea, vómito, náuseas, diarrea, cefalea, edema periférico y dolor abdominal. La severidad de los eventos adversos fue leve a moderada. No se vieron diferencias clínicamente significativas cuando se analizaron los datos de seguridad por edad, raza o género.

Tabla de Reacciones Adversas en Adultos de los Estudios Terapéuticos y de Profilaxis

Clasificación por Órgano o Sistema MedDRA	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Colitis pseudomembranosa, sinusitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Carcinoma de células escamosas*g
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de falla medular,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía, eosinofilia.
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	Insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia*, edema periférico
Trastornos psiquiátricos	Depresión, alucinaciones, ansiedad, insomnio, agitación, estados confusionales
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hepática, edema cerebral, encefalopatía, síncope, síndrome extrapiramidal, temblores, hipertensión, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, ataxia, parestesia, hipoestesia, nistagmo, disgeusia, somnolencia, mareo, cefalea
Trastornos de los ojos	Atrofia óptica, trastornos del nervio óptico, papiledema, hemorragia retiniana, crisis oculógica, opacidad de la córnea, deterioro visual, diplopía, escleritis, blefaritis
Trastornos del oído y el laberinto	Hipoacusia, vértigo, tinnitus
Trastornos cardíacos	Torsades de pointes, fibrilación ventricular, extrasístolas ventriculares, taquicardia ventricular, QT prolongado en el electrocardiograma, bloqueo auriculoventricular (AV) completo, bloqueo de rama fascicular, ritmo nodal, arritmia supraventricular, taquicardia, bradicardia
Trastornos vasculares	Tromboflebitis, hipotensión, flebitis, linfangitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema pulmonar

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Peritonitis, pancreatitis, edema de lengua, diarrea, vómito, duodenitis, queilitis, gastroenteritis, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, gingivitis, náusea
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática, ictericia, ictericia colestásica, hepatitis, hepatomegalia, colecistitis, colelitiasis, prueba de función hepática anormal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, angioedema, pseudoporfiria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, psoriasis, lupus eritematoso cutáneo*, erupción medicamentosa, alopecia, reacción de fotosensibilidad, púrpura, erupción máculopapular, urticaria, erupción, eccema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda, artritis
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal, proteinuria, nefritis, hematuria
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Dolor de pecho, edema facial, reacción en el lugar de la infusión, enfermedad similar a la influenza, astenia, escalofríos, pirexia
Pruebas auxiliares	Creatinina en sangre aumentada, urea en sangre aumentada, colesterol en sangre aumentado

*ADR identificado en el periodo postcomercialización

a Incluye neutropenia febril y neutropenia.

b Incluye púrpura trombocitopénica inmune

c Incluye encefalopatía hipóxica isquémica y encefalopatía metabólica.

d Incluye acatisia y parkinsonismo.

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





e Incluye rigidez de nuca y tetania.

f Se ha informado neuritis óptica prolongada con posterioridad a la comercialización.

g Ver Sección Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para su Uso

h Ver párrafo “Deterioros visuales”

i Lesión hepática inducida por el medicamento, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular y hepatotoxicidad.

J Incluye edema periorbital, edema labial y edema bucal.

* Las frecuencias están clasificadas de la siguiente manera: muy común $\geq 10\%$; común desde $\geq 1\%$ hasta $< 10\%$; poco común desde $\geq 0,1\%$ hasta $< 1\%$; rara desde $0,01\%$ hasta $< 0,1\%$; desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles).

**Efectos indeseables descubiertos durante el uso posterior a la aprobación.

Alteraciones Visuales

En estudios clínicos, las alteraciones visuales (entre ellos, visión borrosa, fotofobia, cloropsia, cromatopsia, daltonismo, cianopsia, trastorno ocular, visión con halos, ceguera nocturna, oscilopsia, fotopsia, escotoma centelleante, agudeza visual reducida, brillo visual, defecto del campo visual, miodesopsias y xantopsia) con voriconazol, fueron muy comunes.

Estas alteraciones visuales fueron transitorias y completamente reversibles, resolviéndose la mayoría espontáneamente en un lapso de 60 minutos. Hubo evidencia de atenuación con dosis repetidas de voriconazol. Las alteraciones visuales fueron generalmente leves, raramente resultaron en discontinuación y no se asociaron con secuelas a largo-plazo. Los deterioros visuales podrían estar asociados con niveles plasmáticos y/o dosis altas.

Hay reportes postmercadeo de eventos adversos visuales prolongados.

El mecanismo de acción se desconoce, pero es probable que el sitio de acción esté en la retina.

En un estudio en voluntarios sanos que investigaba el impacto del voriconazol sobre la función retiniana, el voriconazol causó reducción de la amplitud de onda del electrórretinograma (ERG). Los cambios en el ERG no progresaron durante los 29 días de la administración y fueron completamente reversibles al suspender voriconazol.

Los efectos visuales del voriconazol (mediana 169 días; rango 5-353 días) sobre la función visual, se evaluaron en sujetos con paracoccidioidomicosis. El voriconazol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la función visual, evaluada con

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exámenes de agudeza visual, campos visuales, visión a color y sensibilidad al contraste. No hubo signos de toxicidad retiniana. 17/35 de los sujetos con voriconazol experimentaron eventos adversos visuales. Esos eventos no llevaron a discontinuar el medicamento, generalmente fueron leves, ocurrieron durante la primera semana de tratamiento y se resolvieron durante la terapia continua con voriconazol.

Reacciones Dermatológicas

Las reacciones dermatológicas fueron muy comunes en los pacientes tratados con voriconazol en estudios clínicos, pero esos pacientes tenían enfermedades subyacentes serias y múltiples medicamentos concomitantes. La mayoría de las erupciones tuvieron una severidad leve a moderada. Los pacientes desarrollaron reacciones cutáneas serias, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson (poco común), necrólisis epidérmica tóxica (rara) y eritema multiforme (rara), durante el tratamiento con voriconazol.

Si los pacientes desarrollaban erupción, eran monitoreados de cerca y se les discontinuaba el voriconazol si las lesiones progresaban. Los pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol a largo plazo, desarrollaron reacciones de fotosensibilidad en la piel.

Asimismo, se informaron reacciones adversas dermatológicas con voriconazol potencialmente relacionadas con fototoxicidad (pseudoporfiria, queilitis y lupus eritematoso cutáneo). Se recomienda a todos los pacientes no exponerse al sol y utilizar fotoprotección.

En caso de fototoxicidad, se debe interrumpir el tratamiento con voriconazol y realizar una evaluación dermatológica.

Pruebas de Función Hepática

La incidencia global de los aumentos de transaminasas $>3 \times \text{LSN}$ (sin comprender, necesariamente, un evento adverso) en el programa clínico de voriconazol fue del 18,0% (319/1.768) en adultos y del 25,8% (73/283) en sujetos pediátricos que recibieron voriconazol para uso terapéutico y profiláctico combinado. Las anormalidades en las pruebas de función hepática podrían asociarse con niveles plasmáticos y/o dosis altas. La mayoría de las pruebas de función hepática anormales, se resolvieron durante el tratamiento sin ajustes de la dosis o después de ajustarla, incluyendo la discontinuación del tratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Voriconazol ha sido asociado con casos de toxicidad hepática seria, en pacientes con otras condiciones subyacentes graves. Estas incluyen casos de ictericia hepatitis e insuficiencia hepática que resultaron en la muerte.

Uso Pediátrico

La seguridad del voriconazol se investigó en 288 pacientes pediátricos, con edades de 2 a <12 años (169) y 12 a <18 años (119) que recibieron voriconazol con fines profilácticos (183) y terapéuticos (105). El perfil de eventos adversos en estos 288 pacientes pediátricos fue similar al de los adultos. Se observó una frecuencia superior de elevaciones de las enzimas hepáticas informadas como eventos adversos en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos (un 14,2% de las transaminasas aumentaron en pacientes pediátricos comparado con un 5,3% en los adultos).⁶⁵ Se investigó la seguridad de voriconazol en pacientes pediátricos de 2 a <12 años observados en programas de uso compasivo (158 pacientes pediátricos). El perfil de eventos adversos en estos pacientes pediátricos fue similar al que se observó en los adultos.

Los datos post-mercadeo sugieren que podría haber una ocurrencia mayor de reacciones de la piel en la población pediátrica comparada con la de adultos. Hay reportes post mercadeo de pancreatitis en pacientes pediátricos

Reacciones Relacionadas con la Infusión

Durante la infusión de la formulación intravenosa del voriconazol en voluntarios sanos, han ocurrido reacciones de tipo anafilactoide, incluyendo enrojecimiento facial, fiebre, sudoración, taquicardia, opresión en el pecho, disnea, desmayo, náusea, prurito y erupción. Los síntomas aparecieron inmediatamente después de iniciar la infusión.

3.1.9.3. CALMIDOL COMPUESTO

Expediente : 229857
Radicado : 20201165858
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada cápsula contiene 200 mg de Ibuprofeno + 30 mg de Cafeína Anhidra

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones:

Analgesico no narcotico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Nuevas precauciones y advertencias

Ibuprofeno

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Adminístrese con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los aines, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg de ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día)

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (cox-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con aines, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de aines, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo dicumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs).

Los aines deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de crohn, pues podrían exacerbar dicha patología.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un aine puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación ii-iv de new york heart association-nyha), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente.

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa síndrome de stevens-johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de aines, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo debido a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los aines pueden enmascarar los síntomas de las infecciones.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.
Interferencias con pruebas diagnósticas

- tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- concentración de glucosa en sangre: puede disminuir
- aclaramiento de creatinina: puede disminuir
- hematocrito o hemoglobina: puede disminuir
- concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.

Cafeína

Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad

Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxygenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento. Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

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
- Inserto versión PIL_Calmidol Compuesto_LRC_CCDS_v3. Fecha de revisión 25-Julio-2019
- Información para prescribir versión RIF_Calmidol Compuesto_LRC_CCDS_v3. Fecha de revisión 25-Julio-2019

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto versión PIL_Calmidol Compuesto_LRC_CCDS_v3. Fecha de revisión 25-Julio-2019**
- **Información para prescribir versión RIF_Calmidol Compuesto_LRC_CCDS_v3. Fecha de revisión 25-Julio-2019**

Nueva dosificación

Adultos y niños mayores de 12 años con peso a 40kg: Tomar 1 cápsula de calmidol compuesto (Ibuprofeno 200 mg + Cafeína anhidra 30 mg) cuando se inician los síntomas, cada 6 a 8 horas sin superar 1200 mg de ibuprofeno en 24 horas. Máximo 6 cápsulas al día.

Solo para uso a corto plazo.

Tomar con alimentos. Si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas, se debe suspender y consultar al médico.

Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante.

Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo**
- **(Ibuprofeno, cafeína) o a sus excipientes.**
- **salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides.**
- **Niños y adolescentes menores de 12 años.**
- **Broncoespasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.**
- **Reacciones alérgicas a los AINEs.**
- **Úlcera péptica o duodenal.**
- **Sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedentes de enfermedad ácido péptica.**

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Historia de hemorragia o perforación gastrointestinal, relacionada con tratamientos previos con AINEs.
- Disfunción hepática severa, insuficiencia renal severa o insuficiencia cardíaca severa (NYHA Clase IV)
- Tercer trimestre de embarazo.
- Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min).
- Falla cardíaca severa.
- Sangrado cerebrovascular u otro sangrado activo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).
- Deshidratación severa (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

Nuevas precauciones o advertencias

Ibuprofeno

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas, si presenta vómito con sangre en las heces o heces negras.

Administrarse con precaución a pacientes con desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El ibuprofeno, al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada.

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg de ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis menor posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales de tipo dicumarínicos (por ejemplo, warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dicha patología.

Se ha observado en algunos casos retención de líquidos tras la administración ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales.

También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la suspensión del tratamiento con AINEs, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (240 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg / día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipotensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association - NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular.

Antes de iniciar el tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociado del paciente. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroides, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica con una frecuencia muy rara en asociación con la utilización de AINEs, más frecuentes al inicio del tratamiento. Si se sospecha dichas reacciones se debe suspender de inmediato y consultar.

En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños con una deshidratación grave, por ejemplo, debido a diarrea. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños y adolescentes deshidratados.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe utilizar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática.

Interferencias con pruebas diagnosticas

- **Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.**
- **Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir.**
- **Aclaramiento de creatinina: puede disminuir.**
- **Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir.**
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: puede aumentar.**
- **Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.**

Cafeína

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Limite la administración de medicamentos, alimentos o bebidas que contengan cafeína.

Se requiere especial precaución cuando se usa cafeína en pacientes con hipotiroidismo (riesgo de efectos secundarios de cafeína) o arritmias. *Sorbitol*: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación: existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardiacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primero y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Tercer trimestre de la gestación: todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardio-pulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligo-hidramnios, posible prolongación del tiempo de hemorragia, incluso a dosis muy bajas, inhibición de las contracciones uterinas, que puede producir retraso o prolongación del parto. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo.

Fertilidad

Puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Lactancia

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en la leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Nuevas reacciones adversas

Ibuprofeno

Trastornos cardiacos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco comunes: Palpitaciones.
Muy raros: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.
No conocido: Taquicardia.

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Muy raro: Trastornos hematopoyéticos (trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, pancitopenia y agranulocitosis).

Trastornos del sistema nervioso
Poco comunes: Mareo, insomnio. Trastornos del sistema nervioso central como dolor de cabeza, agitación, irritabilidad o cansancio
No conocido: Temblor.

Trastornos oculares
Poco comunes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontánea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea).
Raro: ambliopía tóxica.

Trastornos del oído y del laberinto
Raro: tinnitus y vertigo.

Trastornos gastrointestinales
Epigastralgia.
Comunes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómito.
Poco comunes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.
Raros: perforaciones gastrointestinales.

Trastornos renales y urinarios
Raros: toxicidad renal, al igual que con los otros AINEs, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo
Muy raros: Reacciones bulosas como el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), edema angioneurótico, dermatitis bulosa, rash purito y urticaria, alopecia, infecciones cutáneas severas, complicaciones de tejidos blandos en infección por varicela.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocidos: reacción de fotosensibilidad.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raro: rigidez de cuello.

Trastornos vasculares

Raros: edema.

Muy raros: hipertensión arterial, vasculitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Mareo

Comunes: cansancio.

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco comunes: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroides.

Muy raro: Reacciones de hipersensibilidad generalizada severa, los signos pueden ser edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, disminución de la presión arterial, shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad

Comunes: exantemas y picores.

Poco comunes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas.

Raras: broncoespasmos en pacientes predispuestos, disnea, angioedema.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos hepato biliares

Muy Raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteraciones de la función renal insuficiencia hepática, hepatitis aguda.

Trastornos psiquiátricos

Poco comunes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.

Muy Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión.

Cafeína

Gastrointestinal: Irritación gastrointestinal.

Neurológico: Insomnio.

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Psiquiátrico: Agitación, nerviosismo.

3.1.9.4. ONICIT SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19956714
Radicado : 20201143217
Fecha : 18/08/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada vial contiene 0.25 mg de Palonosetrón

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prevención de la náusea y el vómito agudo o tardío asociado con los cursos iniciales y repetidos de quimioterapia contra el cáncer moderada y altamente emetizante. Prevención de las náuseas y el vómito post-operatorio hasta 24 horas después de la cirugía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al palonocetron o a cualquiera de los componentes, embarazo, lactancia y menores de 18 años. Úsese con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo qt y en aquellos con hipersensibilidad a antagonistas selectivos 5ht-3

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 052015 Fecha de Revisión Junio 2020

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

-

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **En cuanto a la Información para prescribir versión 052015 Fecha de Revisión Junio 2020.**

Nueva dosificación

Dosis y administración:

Dosificación en adultos

Náuseas y vómito inducidos por quimioterapia (CINV)

La dosis recomendada de ONICIT® es de 0,25 mg administrada en una dosis única aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Niños y adolescentes (de 1 mes a 17 años de edad) 20 microgramos/Kg (la dosis total máxima no debe exceder los 1500 microgramos) de Palonosetrón administrado como una sola infusión intravenosa de 15 minutos comenzando aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Administración:

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia:

ONICIT® debe administrarse por vía intravenosa durante 30 segundos.

Instrucciones de uso/manejo:

Se debe irrigar el equipo de venoclisis con solución salina normal antes y después de la administración de ONICIT®.

Poblaciones especiales:

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de ONICIT® en niños menores de 1 mes. No hay datos disponibles. Existen datos limitados sobre el uso de ONICIT® en la prevención de náuseas y vómito en niños menores de 2 años de edad.

Ancianos: Los análisis de farmacocinética poblacional y los datos de eficacia y seguridad clínica no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en esta población.

Raza: La farmacocinética del Palonosetrón endovenoso se estudió en 24 sujetos japoneses sanos con rango de dosis de 3 – 90 µg/Kg. La depuración total corporal fue un 25% más alta en los sujetos japoneses que en la población caucásica; sin embargo, no se requiere ajustar la dosis. La farmacocinética de Palonosetrón en pacientes de raza negra no se ha determinado adecuadamente.

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros de farmacocinética del Palonosetrón. La exposición total sistémica se aumentó en aproximadamente 28% en insuficiencia renal severa comparado con sujetos sanos. La modificación de la dosis no es necesaria en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal. No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración total corporal del Palonosetrón comparado con sujetos sanos. No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas

Eventos adversos:

Nausea y vómito inducidos por quimioterapia:

En Adultos:

En los estudios clínicos para la prevención de náusea y vómito inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetogénica, 1.374 pacientes adultos recibieron Palonosetrón. Las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y severidad con ONICIT® que con Ondansetron o Dolasetron. A continuación se enumeran las reacciones adversas reportadas en ≥ 2% de los pacientes de estos estudios:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 5. Reacciones adversas de estudios de náusea y vómito inducidos por quimioterapia, $\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento

Evento	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetron 32 mg IV (N=410)	Dolasetron 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo luego de una dosis única de Palonosetrón de 0,75 mg, tres veces la dosis recomendada. Un paciente recibió una dosis oral de 10mg/kg en un estudio de náusea y vómito postoperatorio y un sujeto sano recibió una dosis de 0,75 mg IV en un estudio de farmacocinética.

En estudios clínicos se reportaron las siguientes reacciones adversas poco frecuentes, que ocurrieron luego de la administración de ONICIT® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante para cáncer, consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida:

Cardiovascular: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión; <1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación del QT. En muchos casos, la relación con ONICIT® no fue clara.

Dermatológicos: <1%: dermatitis alérgica, rash prurítico.

Audición y visión: <1%: mareo, tinnitus, irritación ocular y ambliopía.

Sistema gastrointestinal: 1%: diarrea; <1%: dispepsia, dolor abdominal superior, boca seca, hipo y flatulencia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General: 1%: debilidad, astenia; <1%: fatiga, fiebre, calores, síndrome “flu-like”.

Hígado: <1% elevaciones transitorias y asintomáticas en AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios ocurrieron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.

Metabólicos: 1%: hipercalemia; <1%: fluctuaciones de los electrolitos, hipocalcemia, hiperglicemia, acidosis metabólica, glicosuria, disminución del apetito, anorexia.

Musculoesquelético: <1%: artralgias.

Sistema nervioso: 1%: mareo; <1%: somnolencia, insomnio, hipersomnía, parestesias y neuropatía sensorial periférica.

Psiquiátrico: 1%: ansiedad; <1%: ánimo eufórico.

Sistema urinario: <1%: retención urinaria.

Vascular: <1%: decoloración venosa, distensión venosa.

Población pediátrica

Perfil de evento adverso (EA) en el escenario CINV

Los eventos enumerados a continuación ocurrieron en pacientes pediátricos con cáncer tratados con Palonosetrón 20 mcg/Kg que se sometieron a ciclos repetidos de quimioterapia.

Tabla 6.

Clasificación por sistema/órgano	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, mareo, discinesia
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Dolor en el lugar de infusión
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Dermatitis alérgica, trastorno de la piel

Experiencia postcomercialización: Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso postaprobación de ONICIT®. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de manera fiable una relación causal con la exposición al fármaco.

Se informaron casos muy raros (<1/ 10.000) de reacciones de hipersensibilidad, (incluyendo anafilaxia, reacciones anafilácticas/ anafilactoides y choque) y

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

reacciones en el sitio de inyección (quemazón, induración, molestias y dolor) de la experiencia postcomercialización.

3.1.9.5. BELLANEW

Expediente : 20156284
Radicado : 20201146761
Fecha : 21/08/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 1.5 mg de Estradiol Hemihidrato + 2 mg de Dienogest

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:
Anticoncepción hormonal

Contraindicaciones:

- cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.
- tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. Ej., cáncer de endometrio).
- hemorragia genital no diagnosticada.
- hiperplasia de endometrio no tratada.
- tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)
- enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. Ej., angina, infarto de miocardio).
- trastornos trombofílicos conocidos (por ej. Deficiencia de proteína c, proteína s o antitrombina).
- patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.
- porfiria.
- hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes
- presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. Accidente isquémico transitorio, angina de pecho). Enfermedad cerebrovascular: ictus actual,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. Ej. Accidente isquémico transitorio, ait).
- antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.
 - diabetes mellitus con afectación vascular.
 - la presencia de uno o varios factores (es) de riesgo serio (s) o múltiple (s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemia intensa
 - pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.
 - presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Insuficiencia renal grave o insuficiencia aguda de la función renal.
 - Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
 - Embarazo conocido o sospechado.

Ailyn está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir

Precauciones y advertencias: no se debe prescribir a mujeres que tienen un alto riesgo de enfermedades tromboticas (las que fuman y las que tienen más de 35 años de edad). Este producto no se ha estudiado en mujeres con un índice de masa corporal (imc) mayor a 30 kg / m² y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Las mujeres con embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad cardiovascular o coronaria, hipertensión no controlada o diabetes con enfermedad vascular no deben tomar este medicamento.

Este medicamento debe suspenderse al menos cuatro semanas antes y dos semanas después de una cirugía mayor para disminuir el riesgo de eventos tromboticos

Este producto contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de lapp o mala absorcion de glucosa - galactosa) no deben tomar este medicamento.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nueva dosificación

Esquema 24-4 de anticoncepción hormonal oral, 24 tabletas activas 4 placebo, ciclo de 28 días.

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

- **Modificación de dosificación**

Nueva dosificación

Esquema 24-4 de anticoncepción hormonal oral, 24 tabletas activas 4 placebo, ciclo de 28 días.

3.1.9.6. CARDIOASPIRINA 81 MG TABLETA CUBIERTA ENTERICA

Expediente : 19959398
Radicado : 20201145964
Fecha : 21/08/2020
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada tableta contiene 81 mg de Aspirina USP

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario

Como antiagregante plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

- reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con infarto miocárdico agudo
- reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (ait) y accidente cerebrovascular en pacientes con ait
- reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- prevención después de cirugía o intervención vascular en pacientes con: angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (by pass), endarterectomía carotídea

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica. Sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia

Nuevas precauciones y advertencias

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Éste producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con asa. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando asa.. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y aines, incluidos los asa, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCPI06 basado en la CCDS V.06 Oct.2018 aprobado en Acta 13 de 2019 Numeral 3.4.1.9

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

- **Ajustar la dosificación en el sentido de no incluir indicaciones no aprobadas.**
- **Justificar el retiro de las contraindicaciones aprobadas en registro sanitario.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ajustar precauciones o advertencias en el apartado niños y adolescentes en el sentido de conservar la información relacionada con el síndrome de Reye.**

Adicionalmente La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas reacciones adversas

Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, CardioAspirina puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Sistema digestivo:

- **Trastornos como acidez, dolor abdominal e inflamación gastrointestinal.**
- **Úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal y en casos raros perforación de una úlcera gástrica**

Sangre

- **Sangrados: Hemorragia, hemorragia operatoria, hemorragia muscular, hematomas, sangrado nasal, sangrado de encías, sangrado cutáneo o sangrado del tracto urinario y genitales.**
- **Anemia hemorrágica por deficiencia de hierro, hemólisis, anemia hemolítica**
- **Hemorragia en el cerebro (hemorragia cerebral)**

Riñones

- **Los riñones no funcionan correctamente, insuficiencia renal**

Reacciones de hipersensibilidad

Hipersensibilidad.

Trastornos de la piel, sarpullido -urticaria -prurito.

Síndrome de asma por analgésicos.

Rinitis -Congestión nasal

Dificultad cardiorrespiratoria.

Inflamación de rostro, lengua y laringe.

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Choque anafiláctico.

Higado

Valores hepáticos elevados, alteración hepática

Sistema nervioso

El mareo y tinnitus pueden ser signos de una sobredosis.

Contrameditas

Si usted experimenta alguno de los efectos secundarios antes mencionados, no tome más CardioAspirina. Notifique a su médico, quien determinará la gravedad del/de los efecto(s) secundario(s) y decidirá sobre cualquier medida adicional necesaria. Se debe interrumpir el uso de CardioAspirina con los primeros síntomas de hipersensibilidad.

Si presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Estos incluyen cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto

Nuevas interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

- **Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.**
- **Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia. Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes, por ejemplo, cumarínicos, heparina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.**
- **La administración concomitante de Nicorandil y Cardioaspirina, puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.**

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación, medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.**
- **Metamizol: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico**
- **Acetazolamida: puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Levotiroxina: dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar una alteración de hormonas tiroideas.**
- **Vacuna de Varicela: Se recomienda NO usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.**
- **Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como: Ciclosporinas, tenoflovir, diuréticos (antagonistas de la aldosterona, por ejemplo, espironolactona y canrenoato, y diuréticos del asa, por ejemplo, furosemida) y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).**
- **Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.**
- **Antidiabéticos: puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas).**
- **El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal**
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.**
- **No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato,**
- **Litio, Ácido Valproico, Fenitoína, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina, ya que los AINES pueden aumentar los niveles de estos en sangre.**
- **Medicamentos para gota que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.**
- **Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico.**
- **Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.**
- **Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe tomar CardioAspirina junto con cualquiera de las sustancias antes mencionadas, a menos que un médico se lo indique expresamente.

CardioAspirina y consumo de alcohol. Evite el consumo excesivo de alcohol si esta tomando cardioaspirina. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico y/o la administración de cardioaspirina en pacientes que consumen habitualmente alcohol, puede aumentar el riesgo de hemorragia digestiva.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto ccpi06 basado en la ccds v.06 oct.2018 aprobado en acta 13 de 2019 numeral 3.4.1.9 de acuerdo a las recomendaciones emitidas en el presente concepto y a las indicaciones aprobadas en el registro sanitario

Adicionalmente, La Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

En el caso de interés de modificación de indicaciones deberá surtir el trámite correspondiente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.7. BISOLVON ADULTOS

Expediente : 230544
Radicado : 20201147284
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 0.16 g de Bromhexina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:
Mucolítico. Expectorante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al medicamento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión CCDSv2 LRC_16Jan2020 Revisado junio de 2020

Nueva dosificación

Posología y administración

Jarabe 8 mg/5 mL:
Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día
Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día
El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Jarabe 4 mg/5 mL

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 2,5 mL 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.

Los pacientes tratados con BISOLVON® deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran empeoran durante el tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

BISOLVON® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Hubo un número muy reducido de informes de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como la bromhexina. En su mayoría, estas lesiones pueden ser explicadas por la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar prodromos inespecíficos de tipo pseudogripal, como fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos prodromos pseudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento contra la tos y el resfriado. Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con bromhexina como medida de precaución.

Para el jarabe de 4 mg/5 mL

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BISOLVON® jarabe 4 mg/5 mL contiene 15 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 30 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Para el jarabe de 8 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe de 8 mg/5 mL contiene 7,5 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 15 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad

Reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos Respiratorios torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo

Desordenes gastrointestinales

Dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Rash (erupción) angioedema, urticaria, prurito

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir versión CCDSv2 LRC_16Jan2020 Revisado junio de 2020**

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





Nueva dosificación

Posología y administración

Jarabe 8 mg/5 mL:

Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Jarabe 4 mg/5 mL

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 2,5 mL 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.

Los pacientes tratados con BISOLVON® deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

BISOLVON® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hubo un número muy reducido de informes de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como la bromhexina. En su mayoría, estas lesiones pueden ser explicadas por la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar pródromos inespecíficos de tipo pseudogripal, como fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos prodromos pseudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento contra la tos y el resfriado. Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con bromhexina como medida de precaución.

Para el jarabe de 4 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe 4 mg/5 mL contiene 15 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 30 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Para el jarabe de 8 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe de 8 mg/5 mL contiene 7,5 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 15 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad

Reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos Respiratorios torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo

Desordenes gastrointestinales

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, diarrea.

**Trastornos de piel y del tejido subcutáneo
Rash (erupción) angioedema, urticaria, prurito**

3.1.9.8. BISOLVON PARA NIÑOS

Expediente : 35271
Radicado : 20201147406
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada 100 mL de jarabe contiene 0.08 g de Bromhexina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones:

Mucolítico y expectorante.

"Puede ser administrado a personas hipertensas" (acta 36/2008, 2,234).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución a pacientes con úlcera gástrica, los productos a base de bromhexina no están contraindicados en hipertensos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir CCDSv2 LRC_16Jan2020 Revisado junio de 2020

Modificación de dosificación

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Posología y administración

Jarabe 8 mg/5 mL:

Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Jarabe 4 mg/5 mL

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 2,5 mL 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños. Los pacientes tratados con BISOLVON® deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

BISOLVON® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Hubo un número muy reducido de informes de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como la bromhexina. En su mayoría, estas lesiones

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden ser explicadas por la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar pródromos inespecíficos de tipo pseudogripal, como fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos prodromos pseudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento contra la tos y el resfriado. Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con bromhexina como medida de precaución.

Para el jarabe de 4 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe 4 mg/5 mL contiene 15 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 30 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Para el jarabe de 8 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe de 8 mg/5 mL contiene 7,5 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 15 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad

Reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos Respiratorios torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo

Desordenes gastrointestinales

Dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Rash (erupción) angioedema, urticaria, prurito

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Información para prescribir CCDSv2 LRC_16Jan2020 Revisado junio de 2020**

Modificación de dosificación

Posología y administración

Jarabe 8 mg/5 mL:

Adultos y niños mayores de 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 2,5 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Jarabe 4 mg/5 mL

Adultos y niños mayores de 12 años: 10 mL 3 veces al día

Niños de 6 a 12 años: 5 mL 3 veces al día

Niños de 2 a 6 años: 2,5 mL 3 veces al día

Niños menores de 2 años: 1,25 mL 3 veces al día

El vaso medidor provisto debe usarse para la dosificación.

Consideraciones generales

Al inicio del tratamiento, puede ser necesario incrementar la dosis diaria total hasta 48 mg en los adultos.

El jarabe no contiene azúcar, por lo que es adecuado para diabéticos y niños pequeños.

Los pacientes tratados con BISOLVON® deben ser advertidos sobre el aumento esperado del flujo de secreciones.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las indicaciones respiratorias agudas, se deberá buscar asistencia médica si los síntomas no mejoran o empeoran durante el tratamiento.

Nuevas contraindicaciones

BISOLVON® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la bromhexina o a otros componentes de la formulación.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Hubo un número muy reducido de informes de lesiones cutáneas severas, tales como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET), en asociación temporal con la administración de expectorantes como la bromhexina. En su mayoría, estas lesiones pueden ser explicadas por la enfermedad subyacente y/o la medicación concomitante del paciente. Además, durante la fase inicial del síndrome de Stevens-Johnson o de la NET, el paciente puede experimentar prodromos inespecíficos de tipo pseudogripal, como fiebre, dolor corporal, rinitis, tos y dolor de garganta. La presencia de estos prodromos pseudogripales inespecíficos puede confundir el diagnóstico y llevar al inicio de un tratamiento sintomático con un medicamento contra la tos y el resfriado. Por lo tanto, si se observan lesiones nuevas en la piel o en las mucosas, se debe realizar una consulta médica de inmediato y suspender el tratamiento con bromhexina como medida de precaución.

Para el jarabe de 4 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe 4 mg/5 mL contiene 15 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 30 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Para el jarabe de 8 mg/5 mL

BISOLVON® jarabe de 8 mg/5 mL contiene 7,5 mg de maltitol líquido por dosis máxima diaria recomendada (es decir, 15 mg en caso de dosis doble en adultos al inicio del tratamiento). Los pacientes con trastorno hereditario raro de intolerancia a

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

la fructosa no deben tomar este medicamento. Este producto puede tener un leve efecto laxante.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones Adversas

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad

Reacción anafiláctica, shock anafiláctico

Trastornos Respiratorios torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo

Desordenes gastrointestinales

Dolor abdominal superior, náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Rash (erupción) angioedema, urticaria, prurito

3.1.9.9. INVEGA TRINZA

Expediente : 20112358

Radicado : 20201147554

Fecha : 24/08/2020

Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de suspensión contiene 200 mg de Palmitato de Paliperidona equivalente a 312 mg de Paliperidona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Invega trinzTM, una inyección de 3 meses, está indicada para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes adultos que hayan sido tratados adecuadamente con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante al menos cuatro meses.

Contraindicaciones:

Invega trinzTM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la paliperidona o a cualquier otro componente de la formulación. Dado que la paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, invega trinzTM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la risperidona

Precauciones y advertencias:

Síndrome neuroléptico maligno:

Se ha comunicado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (snm), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa, con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona. Otros posibles signos clínicos incluyen la mioglobinuria (rabdomiólisis) y la insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran smn, se deberán suspender todos los antipsicóticos, incluido invega trinzTM. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de acción prolongada de invega trinzTM.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 7 Abril 2020
- Información para prescribir versión 7 Abril 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la modificación propuesta en la posología es confusa y puede prestarse a malas interpretaciones por lo anterior se requiere al interesado en el sentido de aclarar la

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



composición y posología del producto de la referencia en lo relacionado con los valores de base y sal, teniendo en cuenta las consecuencias que la confusión podría generar en cuanto efectos terapéuticos o efectos adversos.

El significado del símbolo $\leftrightarrow$ colocado en las tablas de posología no es fácilmente comprensible.

Las posologías propuestas deben corresponder con las presentaciones disponibles en el país, a la sala le preocupa que solo hay registro para una presentación, lo cual no permite ajustarse a los requerimientos de los pacientes.

En la base de datos únicamente figura registro para un producto cuya composición figura así: cada ml de suspensión contiene 200 mg de palmitato de paliperidona equivalente a 312 mg de paliperidona, la cual no corresponde con ninguna de las concentraciones aprobadas mediante acta 5 numeral 3.1.6.4. de 2016.

Adicionalmente se debe justificar el retiro de la conversión de 50mg cada mes a 175mg cada tres meses.

Adicionalmente la Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Síndrome neuroléptico maligno

Se ha reportado la aparición de síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autónoma, alteración de la conciencia y aumento de los niveles séricos de creatina fosfoquinasa con la administración de fármacos antipsicóticos, incluida la paliperidona.

Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos o síntomas que sugieran

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



SMN, se deben discontinuar todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZATM. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZATM.

Discinesia tardía/Síntomas extrapiramidales

Los fármacos con propiedades antagonistas del receptor de la dopamina han sido asociados con la inducción de discinesia tardía, caracterizada por movimientos rítmicos, involuntarios, predominantemente de la lengua y/o de la cara. Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, debe considerarse la discontinuación de todos los fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZATM.

Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZATM.

Síntomas extrapiramidales y psicoestimulantes

Se requiere precaución en pacientes que reciben psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) y paliperidona de forma concomitante, ya que pueden aparecer síntomas extrapiramidales al ajustar uno o ambos medicamentos. Se debe considerar la retirada gradual de uno o ambos tratamientos.

Intervalo QT

Al igual que con otros antipsicóticos, se debe tener precaución al prescribir INVEGA TRINZATM a pacientes con antecedente de arritmias cardíacas, con síndrome de QT prolongado congénito y al utilizar fármacos que prolongan el intervalo QT de forma concomitante.

Reacciones de hipersensibilidad

Muy raramente se han reportado reacciones anafilácticas en pacientes que han tolerado previamente a la risperidona o a la paliperidona oral durante la experiencia posterior a la comercialización con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.

Si aparecen reacciones de hipersensibilidad, discontinuar el uso de INVEGA TRINZATM; iniciar medidas de soporte generales, como sea clínicamente adecuado, y monitorear al paciente hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

Hiperglucemia y diabetes mellitus

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hiperglucemia, diabetes mellitus y exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos. Evaluar la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y las anomalías de la glucosa es complicado debido a la posibilidad de que los pacientes con esquizofrenia tengan un mayor riesgo intrínseco de presentar diabetes mellitus y a la incidencia incrementada de diabetes mellitus en la población general. Dados estos factores de confusión, la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y los eventos adversos relacionados con la hiperglucemia no se comprende totalmente. Se debe monitorear a todo paciente tratado con antipsicóticos atípicos, incluido INVEGA TRINZATM para detectar síntomas de hiperglucemia y diabetes mellitus

Aumento de peso

Se ha observado aumento de peso con el uso de antipsicóticos atípicos. Se recomienda el monitoreo clínico del peso.

Hipotensión ortostática

La paliperidona puede inducir hipotensión ortostática en algunos pacientes por su actividad bloqueante alfa-adrenérgico. INVEGA TRINZATM debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen al paciente a la hipotensión (por ejemplo; deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensivos).

Convulsiones

Al igual que con otros fármacos antipsicóticos, INVEGA TRINZATM debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedente de convulsiones u otras afecciones que potencialmente disminuyan el umbral convulsivo.

Pacientes ancianos con demencia

INVEGA TRINZATM no se ha estudiado en pacientes ancianos con demencia.

Mortalidad global

En un meta-análisis de 17 ensayos clínicos controlados, los pacientes ancianos con demencia tratados con otros fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazola, olanzapina y quetiapina, presentaron un riesgo incrementado de mortalidad en comparación con el placebo. Entre los pacientes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con risperidona, la mortalidad fue 4% en comparación con 3.1% en pacientes con el placebo.

Eventos adversos cerebrovasculares

En ensayos controlados con placebo en pacientes ancianos con demencia, tratados con algunos fármacos antipsicóticos atípicos, incluyendo risperidona, aripiprazol y olanzapina, hubo una incidencia mayor de eventos adversos cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y ataques isquémicos transitorios), incluida la muerte, en comparación con el placebo.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis

Se han reportado eventos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con agentes antipsicóticos, incluida la paliperidona. Se ha reportado muy raramente agranulocitosis

(< 1/10000 pacientes) durante la vigilancia posterior a la comercialización. Se debe monitorear a los pacientes con antecedente de un recuento significativamente bajo de leucocitos, o de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos, durante los primeros meses del tratamiento, y se debe considerar la discontinuación de INVEGA TRINZATM ante el primer signo de una reducción clínicamente significativa en el recuento de leucocitos en ausencia de otros factores causantes.

En pacientes con neutropenia clínicamente significativa se debe monitorear cuidadosamente la fiebre y otros síntomas o signos de infección, y tratarlos con prontitud si se presentaran. Se debe discontinuar INVEGA TRINZATM en pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos < 1 x 10⁹/L) y controlar el recuento de leucocitos hasta la recuperación.

Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZATM. Tromboembolismo venoso Se han reportado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con fármacos antipsicóticos. Dado que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo de TEV adquiridos, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV, antes y durante el tratamiento con INVEGA TRINZATM y tomar medidas preventivas.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

El médico debe sopesar los riesgos frente a los beneficios de prescribir fármacos antipsicóticos, incluido INVEGA TRINZATM, a pacientes con enfermedad de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que ambos grupos presentan mayor riesgo de padecer Síndrome neuroléptico maligno, así como tener una mayor sensibilidad a los medicamentos antipsicóticos. La manifestación de esta mayor sensibilidad puede incluir confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Priapismo

Se ha reportado que los fármacos con efecto bloqueante alfa-adrenérgico inducen priapismo. Se ha reportado priapismo con paliperidona durante la vigilancia posterior a la comercialización.

Regulación de la temperatura corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los agentes antipsicóticos. Se recomienda una atención adecuada cuando se prescriba INVEGA TRINZATM a pacientes que experimentarán condiciones que puedan contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio extenuante, exposición a calor extremo, tomar medicación concomitante con acción anticolinérgica, o que estén sujetos a deshidratación.

Efecto antiemético

Se ha observado un efecto antiemético en los estudios preclínicos con paliperidona. Este efecto, si se produce en humanos, puede enmascarar los signos y síntomas de sobredosis de algunos fármacos o de condiciones tales como obstrucción intestinal.

Síndrome de Reye y tumor cerebral.

Administración

Se debe tener cuidado para evitar inyectar inadvertidamente INVEGA TRINZATM en un vaso sanguíneo.

Síndrome del iris flácido intraoperatorio

El síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS, por sus siglas en inglés) se ha observado durante la cirugía de cataratas en pacientes tratados con medicamentos con efecto antagonista alfa 1adrenérgicos, como INVEGA TRINZATM

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El IFIS puede incrementar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la intervención. Debe advertirse al cirujano oftalmólogo del uso actual o pasado de medicamentos con efecto antagonista alfa 1a-adrenérgicos antes de la cirugía.

No se ha establecido el beneficio potencial de interrumpir la terapia de bloqueadores alfa 1 antes de la cirugía de cataratas y debe ser sopesado contra el riesgo de interrumpir la terapia antipsicótica.

Nuevas reacciones adversas

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideran razonablemente asociados con el consumo de palmitato de paliperidona, según la evaluación completa de la información disponible sobre el evento adverso. No se puede establecer fidedignamente una relación causal con el palmitato de paliperidona en casos individuales. Además, dado que los ensayos clínicos

se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de ensayos clínicos

Los datos descritos en esta sección incluyen datos de 3 ensayos clínicos. Uno fue un ensayo de abstinencia/ prevención de recidiva aleatorizado, a largo plazo en el que 506 sujetos con esquizofrenia recibieron el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante la fase abierta, de los cuales 379 continuaron recibiendo una única inyección de INVEGA TRINZATM durante la fase abierta, y 160 fueron aleatorizados posteriormente para recibir al menos una dosis de INVEGA TRINZATM y 145 recibieron placebo durante la fase doble ciego, controlada con placebo. La duración promedio (desviación estándar [DE]) de la exposición durante la fase doble ciego fue 150 (79) días en el grupo con placebo y 175 (90) días en el grupo con INVEGA TRINZATM.

El segundo ensayo fue un estudio de no inferioridad, doble ciego, a largo plazo, con control activo, en el que 1429 sujetos gravemente enfermos fueron enrolados en la fase abierta y recibieron tratamiento con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona. Los sujetos que cumplieron con el criterio de aleatorización fueron aleatorizaron en una proporción 1:1 para continuar con las inyecciones mensuales

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona ($n = 512$) o para cambiarse al grupo con INVEGA TRINZATM ($n = 504$) durante 48 semanas. La duración promedio (DE) de la exposición durante la fase doble ciego fue 295 (88) días en el grupo con INVEGA TRINZATM y de 287 (96) días en el grupo con el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.

El tercer ensayo fue un estudio de fase 1, en el que 308 sujetos con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo recibieron una única inyección de INVEGA TRINZATM en forma concomitante con otros antipsicóticos orales.

La mayoría de las reacciones adversas fueron de leves a moderadas.

Las reacciones adversas reportadas en el ensayo a largo plazo de prevención de recidiva se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Incidencia de reacciones adversas identificadas para INVEGA TRINZATM resumidas por términos agrupados para la fase abierta y la fase doble ciego de un ensayo a largo plazo de prevención de recidiva en sujetos con esquizofrenia

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	--- Fase abierta ---	----- Fase de doble ciego -----	
	Palmitato de paliperidona ^a (n = 506)	Placebo (n = 145)	INVEGA TRINZA™ (n = 160)
Sistema de clasificación de órganos			
Reacción adversa ^b	n (%) ^o	n (%) ^o	n (%) ^o
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	26 (5.1)	6 (4.1)	16 (10.0)
Infección de las vías urinarias	2 (0.4)	2 (1.4)	5 (3.1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperglucemia	0	7 (4.8)	3 (1.9)
Hiperinsulinemia	0	1 (0.7)	1 (0.6)
Aumento de peso	52 (10.3)	5 (3.4)	14 (8.8)
Trastornos psiquiátricos			
Ansiedad	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
Trastornos del sistema nervioso			
Acatisia	23 (4.5)	3 (2.1)	8 (5.0)
Discinesia	1 (0.2)	2 (1.4)	1 (0.6)
Distonía	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Dolor de cabeza	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)
Parkinsonismo	23 (4.5)	0	7 (4.4)
Somnolencia	20 (4.0)	0	1 (0.6)
Trastornos cardíacos			
Taquicardia	8 (1.6)	1 (0.7)	1 (0.6)
Trastornos vasculares			
Hipotensión ortostática	2 (0.4)	0	0
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	11 (2.2)	0	2 (1.3)
Vómitos	9 (1.8)	0	0
Trastornos del aparato reproductor y de mama			
Amenorrea	6 (1.2)	0	1 (0.6)
Galactorrea	4 (0.8)	0	0
Trastornos generales y en el lugar de la administración			
Reacción en el lugar de la inyección	62 (12.3)	0	5 (3.1)

^a Durante la fase abierta, los sujetos recibieron varias dosis del producto

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona seguidas de una dosis única de INVEGA TRINZA™ antes de la aleatorización al grupo con placebo o con INVEGA TRINZA™ en la fase doble ciego subsiguiente (ver sección *Propiedades farmacodinámicas: Eficacia clínica*).

^b Se combinaron los siguientes términos:

Taquicardia incluye: Taquicardia y taquicardia sinusal.

Reacción en el lugar de inyección incluye: reacción, eritema, extravasación, induración, inflamación, masas, nódulos, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección.

Aumento de peso incluye: Aumento de peso y aumento de la circunferencia de la cintura.

Infección de las vías respiratorias superiores incluye: infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, faringitis y rinitis.

Somnolencia incluye: Somnolencia, sedación.

Acatisia incluye: Acatisia, inquietud.

Parkinsonismo incluye: Parkinsonismo, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipoquinesia, rigidez muscular, contracción muscular, rigidez musculoesquelética e hipersecreción salival.

Distonía incluye: Distonía y blefaroespasma

^c La incidencia se basa en el número de sujetos que experimentaron al menos un evento adverso, no en el número de eventos.

Datos de otros estudios clínicos

El palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona. La paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, por lo tanto, el perfil de las reacciones adversas de estos compuestos (incluyendo formulaciones orales e inyectables) es relevante para el otro. Esta subsección incluye reacciones adversas adicionales reportadas con paliperidona y/o risperidona en ensayos clínicos. Las reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA™ que no se incluyen en la Tabla 5, se muestran en la Tabla 6a.

Tabla 6a. Reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA™

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6a. Reacciones adversas adicionales reportadas en ensayos clínicos de INVEGA TRINZA™

Sistema de clasificación de órganos

Reacción adversa

Infecciones e infestaciones

Acarodermatitis, bronquitis, celulitis, cistitis, infección de oídos, infección ocular, gripe, onicomycosis, neumonía, infección de las vías respiratorias, sinusitis, absceso subcutáneo, amigdalitis

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Anemia, neutropenia, recuento reducido de leucocitos

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad

Trastornos endocrinos

Glucosuria, hiperprolactinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, disminución del apetito, aumento del apetito, polidipsia, pérdida de peso^a

Trastornos psiquiátricos

Agitación, anorgasmia, afecto embotado, estado confusional, depresión^a, insomnio^a, disminución de la libido, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño

Trastornos del sistema nervioso

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Isquemia cerebral, trastornos de la atención, mareos, mareo postural, disartria, hipoestesia, parestesia, hiperactividad psicomotora, síncope, discinesia tardía, temblores^a

Trastornos oculares

Conjuntivitis, ojos secos, glaucoma, aumento del lagrimeo, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Dolor de oídos, tinnitus, vértigo

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, bradicardia, trastornos de la conducción, electrocardiograma anormal, QT prolongado en el electrocardiograma, palpaciones, síndrome de taquicardia postural ortostática

Trastornos vasculares

Hipertensión^a, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Tos, disnea, epistaxis, congestión nasal, dolor faringolaríngeo, congestión de las vías respiratorias

Trastornos gastrointestinales

Malestar abdominal, dolor abdominal, queilitis, estreñimiento^a, diarrea^a, boca seca, dispepsia, disfagia, flatulencia, gastroenteritis, dolor de dientes^a

Trastornos hepato biliarios

Aumento de la gamma-glutamilo transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de las transaminasas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acné, erupción medicamentosa, piel seca, eccema, eritema, prurito, erupción cutánea, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artralgia, dolor de espalda^a, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea, rigidez de las articulaciones, inflamación de las articulaciones, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético^a, dolor de cuello

Trastornos renales y urinarios

Disuria, polaquiuria, incontinencia urinaria

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Malestar en la mama, aumento de tamaño de la mama, dolor de las mamas, trastornos de la eyaculación, disfunción eréctil, ginecomastia, trastornos de la menstruación^b, disfunción sexual

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Astenia, aumento de la temperatura corporal, malestar en el pecho, dolor de pecho, escalofríos, síndrome de abstinencia de fármacos, edema facial, fatiga^a, marcha anormal, malestar, edema^b, pirexia.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos

Caídas

^a Notificados en $\geq 2\%$ de los sujetos tratados con INVEGA TRINZATM o el producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona.

b Edema incluye: Edema generalizado, periférico y con fóvea. Trastornos de la menstruación incluye: Menstruación irregular y oligomenorrea.

Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona se muestran en la Tabla 6b.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 6b. Reacciones adversas adicionales reportadas en otros ensayos clínicos de paliperidona y risperidona.

Sistema de clasificación de órganos

Reacción adversa

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Aumento en el recuento de eosinófilos

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Anorexia

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos en el equilibrio, convulsión^a, coordinación anormal, nivel de conciencia deprimido, coma diabético, titubeo de cabeza, pérdida de conciencia, síndrome neuroléptico maligno, falta de respuesta a los estímulos

Trastornos oculares

Trastorno de los movimientos oculares, rotación anormal de los ojos, hiperemia ocular, fotofobia

Trastornos cardíacos

Arritmia sinusal

Trastornos vasculares

Rubefacción, isquemia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disfonía, hiperventilación, neumonía por aspiración, congestión pulmonar, estertores, sibilancias

Trastornos gastrointestinales

Incontinencia fecal, fecaloma, obstrucción intestinal, lengua hinchada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Caspa, hiperqueratosis, dermatitis seborreica, decoloración de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Postura anómala, rabdomiólisis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Congestión mamaria, secreción vaginal

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Disminución de la temperatura corporal, induración, sed

^aConvulsión incluye: Convulsiones del gran mal.

Eventos de especial interés en relación con la clase

Síntomas extrapiramidales (SEP). Datos de la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo indicaron que la incidencia de eventos adversos relacionados con los SEP fue mayor en el grupo con INVEGA TRINZATM (13 sujetos [8.1%]) que en el grupo con placebo (5 sujetos [3.4%]). La evaluación de los SEP incluyó un análisis conjunto de los siguientes grupos de SEP: discinesia, distonía, hipercinesia, parkinsonismo y temblores.

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de peso. En la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo se reportaron aumentos anómalos de $\geq 7\%$ de peso corporal desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 15 sujetos (10%) en el grupo con INVEGA TRINZATM y en 1 sujeto (1%) en el grupo con placebo. Por el contrario, se reportaron pérdidas anómalas del peso corporal ($\geq 7\%$), desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, en 2 sujetos (1%) en el grupo con INVEGA TRINZATM y en 12 sujetos (8%) en el grupo con placebo. Los cambios promedio en el peso corporal, desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, fueron +0.94 kg y -1.28 kg en los grupos con INVEGA TRINZATM y placebo, respectivamente.

Pruebas de laboratorio: Prolactina sérica. Durante la fase doble ciego, controlada con placebo, del ensayo de prevención de recidiva a largo plazo, se observaron aumentos de la prolactina por encima del rango de referencia (> 13.13 ng/mL en varones y > 26.72 ng/mL en mujeres) en un porcentaje mayor de varones y mujeres en el grupo con INVEGA TRINZATM que en el grupo con placebo (9% vs. 3% y 5% vs. 3%, respectivamente). En el grupo con INVEGA TRINZATM el cambio promedio, desde el momento inicial hasta el momento final de la fase doble ciego, fue +2.90 ng/mL en varones (frente al - 10.26 ng/mL en el grupo con placebo) y +7.48 ng/mL en mujeres (frente al -32.93 ng/mL en el grupo con placebo). En el grupo con INVEGA TRINZATM una mujer (2.4%) experimentó una reacción adversa de amenorrea, mientras que, en el grupo con placebo, no se observaron reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en mujeres. No hubo reacciones adversas potencialmente relacionadas con la prolactina en varones en ningún grupo.

Datos posteriores a la comercialización

Además de las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y las descritas anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y/o risperidona (Tablas 7). En la tabla, se detallan las frecuencias conforme a la siguiente convención:

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 $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10000$, incluye reportes aislados

Desconocidas No se puede estimar a partir de los datos disponibles

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la Tabla 7, las reacciones adversas se clasifican por categoría de frecuencia a partir de las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 7. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización de paliperidona y risperidona, clasificadas por categoría de frecuencia estimada a partir de las tasas de reportes espontáneos de paliperidona

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
<i>Muy raras</i>	Agranulocitosis, trombocitopenia
Trastornos endocrinos	
<i>Desconocidas</i>	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética
Trastornos metabólicos y de la nutrición	
<i>Muy raras</i>	Diabetes mellitus, cetoacidosis diabética, hipoglucemia
<i>Desconocidas</i>	Intoxicación con agua
Trastornos psiquiátricos	
<i>Muy raras</i>	Catatonía, manía, sonambulismo
<i>Desconocidas</i>	Trastorno alimentario relacionado al sueño
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy raras</i>	Disgeusia
Trastornos oculares	
<i>Desconocidas</i>	Síndrome del iris flácido (intraoperatorio)
Trastornos cardíacos	
<i>Muy raras</i>	Fibrilación auricular
Trastornos vasculares	
<i>Muy raras</i>	Trombosis venosa, embolismo pulmonar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy raras</i>	Pancreatitis
<i>Muy raras</i>	Íleo
Trastornos hepatobiliares	
<i>Desconocidas</i>	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Raras</i>	Angioedema
<i>Muy raras</i>	Alopecia
<i>Desconocidas</i>	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy raras</i>	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	
<i>Muy raras</i>	Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
<i>Muy raras</i>	Priapismo
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
<i>Muy raras</i>	Hipotermia, absceso en el lugar de la inyección, celulitis en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección
<i>Desconocidas</i>	Quiste en el lugar de la inyección, necrosis en el lugar de la inyección, úlcera en el lugar de la inyección

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En muy raras ocasiones, se han reportado casos de reacción anafiláctica tras la administración del producto inyectable de 1 mes de palmitato de paliperidona durante el período posterior a la comercialización en pacientes que, con anterioridad, han tolerado a la risperidona oral o la paliperidona oral.

Nuevas interacciones

Interacciones

Se recomienda precaución al prescribir INVEGA TRINZATM junto con fármacos que prolonguen el intervalo QT. Como el palmitato de paliperidona se hidroliza a paliperidona, deben tenerse en cuenta los resultados de los estudios con paliperidona oral al momento de evaluar la posible interacción farmacológica.

Posibilidad de INVEGA TRINZATM para afectar a otros fármacos

No se prevé que la paliperidona cause interacciones farmacocinéticas de relevancia clínica con fármacos que se metabolicen mediante isoenzimas del citocromo P-450. En estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos se ha observado que la paliperidona no inhibe sustancialmente el metabolismo de los fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450, incluidas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 y CYP3A5. Por tanto, no se espera que la paliperidona inhiba el aclaramiento de fármacos metabolizados por estas vías metabólicas de forma clínicamente relevante. Tampoco se espera que la paliperidona tenga propiedades de inducción enzimática.

La paliperidona es un inhibidor débil de la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) en concentraciones elevadas. No existen datos *in vivo* y se desconoce la relevancia clínica. Dado que los principales efectos de la paliperidona se producen en el SNC, INVEGA TRINZATM se debe utilizar con precaución si se combina con otros fármacos de acción central y con alcohol. La paliperidona puede antagonizar el efecto de la levodopa y de otros agonistas dopaminérgicos.

Dada su potencial para inducir hipotensión ortostática, se puede observar un efecto aditivo al administrar INVEGA TRINZATM con otros agentes terapéuticos que tengan el mismo potencial.

La administración concomitante de comprimidos orales de paliperidona de liberación prolongada en estado estacionario (12 mg una vez al día) con comprimidos de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



divalproex sódico de liberación prolongada (500 a 2000 mg una vez al día) no afecta a la farmacocinética del valproato en estado estacionario.

Es poco probable que haya una interacción farmacocinética entre INVEGA TRINZATM y el litio.

Potencial de otros fármacos para afectar a INVEGA TRINZATM

La paliperidona no es un sustrato de CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP3A5. Esto sugiere que es poco probable que haya una interacción con inhibidores o inductores de estas isoenzimas. Mientras que los estudios *in vitro* indican que CYP2D6 y CYP3A4 podrían tener una participación mínima en el metabolismo de la paliperidona, no hay indicios, *in vitro* ni *in vivo*, de que estas isoenzimas desempeñen un papel importante en el metabolismo de la paliperidona. En los estudios *in vitro* se ha observado que la paliperidona es un sustrato de la P-gp.

La CYP2D6 metaboliza a la paliperidona de forma limitada. En un estudio de interacción en sujetos sanos, en el que se administró paliperidona oral conjuntamente con paroxetina, un potente inhibidor de la CYP2D6, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de paliperidona oral de liberación prolongada una vez al día con 200 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una disminución de aproximadamente 37% de los valores promedio de la C_{máx} y del AUC en el estado estacionario de la paliperidona. Esta disminución se debe, en gran parte, a un aumento del 35% en el aclaramiento renal de la paliperidona, probablemente como resultado de la inducción de la P-gp renal por la carbamazepina. Una disminución menor de la cantidad de fármaco excretado inalterado en la orina sugiere que hubo un efecto mínimo sobre el metabolismo de CYP o la biodisponibilidad de la paliperidona durante la administración concomitante con carbamazepina. Al iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZATM y aumentarla si fuera necesario. Por el contrario, al discontinuar el tratamiento con carbamazepina, se debe reevaluar la dosis de INVEGA TRINZATM y disminuirla si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta la naturaleza de la acción prolongada de INVEGA TRINZATM.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La paliperidona, un catión a pH fisiológico se excreta principalmente inalterada por los riñones, aproximadamente la mitad por filtración y la otra mitad por secreción activa. La administración concomitante de trimetoprima, un fármaco que inhibe el transporte activo renal de fármacos catiónicos, no influye en la farmacocinética de la paliperidona.

La administración concomitante de una única dosis de un comprimido de 12 mg de paliperidona oral de liberación prolongada con comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada (dos comprimidos de 500 mg una vez al día) resultó en un incremento de aproximadamente 50% en los valores de la $C_{máx}$ y el AUC de la paliperidona, probablemente como resultado de un aumento de la absorción oral. Dado que no se observan efectos significativos sobre el aclaramiento sistémico, no se esperaría una interacción clínicamente significativa entre los comprimidos de divalproex sódico de liberación prolongada y la inyección intramuscular de INVEGA TRINZATM. Esta interacción con INVEGA TRINZATM no se ha estudiado. La interacción farmacocinética entre INVEGA TRINZATM y el litio es poco probable.

Uso concomitante de INVEGA TRINZATM con risperidona o con paliperidona oral

Como la paliperidona es el metabolito activo de la risperidona, se debe tener precaución cuando se administra INVEGA TRINZATM de manera concomitante con risperidona o paliperidona oral durante períodos de tiempo prolongados. Los datos de seguridad que implican el uso concomitante de INVEGA TRINZATM con otros antipsicóticos son limitados.

Uso concomitante de INVEGA TRINZATM con psicoestimulantes

El uso concomitante de psicoestimulantes (por ejemplo, metilfenidato) con paliperidona puede conllevar a la aparición de síntomas extrapiramidales al cambiar uno o ambos tratamientos.

3.1.9.10. MICARDIS PLUS 80 MG /12.5MG MICARDIS PLUS 80 MG /25MG

Expediente : 19928606 / 19976402
Radicado : 20201147894 / 20201147898 / 20201159729 / 20201162436
Fecha : 11/09/2020

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan + 12.5 mg de Hidroclorotiazida
- Cada tableta contiene 80 mg de Telmisartan + 25 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión esencial

Como tratamiento combinado a dosis fija, micardis® plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.
- segundo y tercer trimestre del embarazo.
- lactancia.
- colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- insuficiencia hepática severa.
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
- hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- la combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis® plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73 m²)
- el uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
- embarazo
- estenosis bilateral de la arteria renal

Advertencias y precauciones especiales:

Embarazo: los antagonistas del receptor de angiotensina ii no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina ii debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con micardis®plus en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: micardis®plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). No existe experiencia con micardis®plus en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón.

Existe una limitada experiencia con micardis®plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de micardis®plus.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ii (ieca) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina ii) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina.

En consecuencia no se recomienda el uso de micardis®plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: el tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en micardis®plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (acth) en contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina ii (at 1), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con micardis®plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con micardis®plus deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que micardis®plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sorbitol: la dosis máxima diaria recomendada de micardis®plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus:

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la eca. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con micardis®plus.

Lactosa: la dosis máxima diaria recomendada de micardis® plus contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12,5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2020MAY20_V13
- Información para prescribir versión No.V_13 del 20 de mayo de 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión No. 2020MAY20_V13**
- **Información para prescribir versión No.V_13 del 20 de mayo de 2020**

Nueva dosificación

Posología y administración

Posología

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

MICARDIS PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- MICARDIS PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS 80 mg.
- MICARDIS PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS PLUS 80/12,5 mg o a pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.

Debe corregirse la disminución del sodio o del volumen plasmático antes de iniciar el tratamiento con Micardis PLUS.

El máximo efecto antihipertensivo generalmente se alcanza con MICARDIS PLUS a las 4-8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Tuvo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 ml/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos de asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis no debe superar la de Telmisartán/Hidroclorotiazida 40/12,5 mg una vez por día.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MICARDIS[®] PLUS está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática grave. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática.

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis [8, 10]. En pacientes de edad avanzada (≥65 años), debe tenerse en cuenta la posibilidad de una disminución de la función renal.

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS[®] PLUS en los menores de 18 años. El uso de MICARDIS[®] PLUS en niños y adolescentes no está recomendado.

Modo de administración

MICARDIS[®] PLUS puede tomarse con la comida o lejos de ella.

Modo de empleo / Manipulación

No aplica”

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- Embarazo
- Lactancia
- Colestasis y obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave, coma hepático, precoma hepático
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) o creatinina sérica >1,8 mg/100 ml), anuria o glomerulonefritis aguda
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia
- Hiponatremia resistente al tratamiento
- Hipovolemia
- Hiperuricemia sintomática/gota
- La combinación de Aliskireno con IECA o ARA II en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m²)

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales

Embarazo

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática

MICARDIS□□PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

MICARDIS□□PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS□□PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

MICARDIS□□PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$). No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS□□PLUS en

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Reducción del volumen intravascular

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS[®] PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Se han descrito cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARA II o Aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aldosteronismo primario

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS□□PLUS.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas. Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS□□PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca.

Desequilibrio electrolítico

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados. Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náuseas o vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS[®] PLUS puede producir hiperkalemia.

Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS[®] PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con MICARDIS[®] PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de MICARDIS[®] PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).

En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la EC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS[®].

Otros

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con derrame coroideo y defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista.

El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM [19].

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Telmisartán

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, pero demostraron efectos fetotóxicos. Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Hidroclorotiazida

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

MICARDIS[®] PLUS está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna. Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

En estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia general de los eventos adversos de MICARDIS[®] PLUS que se informaron es similar a los eventos de telmisartán como monoterapia informados en estudios comparativos aleatorizados realizados en 1471 pacientes que recibieron telmisartán más hidroclorotiazida (835) o telmisartán como monoterapia (636). No se observó ninguna relación entre pauta posológica y efectos no deseados ni correlación con el sexo, la edad y la raza de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos con telmisartán más hidroclorotiazida, clasificadas por sistema y órgano. Las reacciones adversas que no se observaron en los estudios clínicos con telmisartán más hidroclorotiazida, pero que se prevén durante el tratamiento con MICARDIS[®] PLUS tomando en cuenta la experiencia con telmisartán o hidroclorotiazida como monoterapia, se presentan en la tabla a continuación, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA, y términos preferentes del MedDRA.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA</u>	<u>Reacciones adversas</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	bronquitis ¹
	faringitis ¹
	sinusitis ¹
	infección del tracto respiratorio superior ²
	infección de las vías urinarias ²
	cistitis ²
	sepsis (incluye desenlace mortal) ² [47]

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y pólipos)	carcinoma basocelular ¹ [19]
	carcinoma de células escamosas de piel ¹ [19]
	carcinoma de células escamosas de labio ¹ [19]
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	anemia ¹
	trombocitopenia ¹ [48]
	purpura trombocitopenica ¹ [48]
	eosinofilia ²
	anemia aplásica ³
	anemia hemolítica ³
	insuficiencia de médula ósea ³
	leucopenia ³
Trastornos del sistema inmunológico	agranulocitosis ³
	lupus eritematoso ^{*,1}
	vasculitis necrosante ³
	reacción anafiláctica ^{2,3}
Trastornos del sistema endocrino	hipersensibilidad ²
	control insuficiente de la diabetes mellitus ¹
Trastornos metabólicos y nutricionales	hipokalemia ¹
	hiponatremia ¹
	hiperuricemia ¹
	hiperkalemia ²
	hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ² [46]
	hipovolemia ³
	desequilibrio electrolítico ³
	disminución del apetito ³
	hiperglucemia ³
	hiperlipidemia ³
	hipomagnesemia ³ [48]
	hipercalcemia ³ [48]
	alcalosis hipoclorémica ³ [48]
	glucosuria ³
Trastornos psiquiátricos	angustia ¹
	depresión ¹
	inquietud ³
Trastornos del sistema nervioso	mareo ¹
	síncope (desvanecimiento) ¹
	parestesia ¹
	trastorno del sueño ¹
	insomnio ¹
	cefalea ³ [46]
Trastornos visuales	discapacidad visual ¹
	visión borrosa ¹
	glaucoma de ángulo cerrado ¹ [12]
	derrame coroideo ¹ [5]
Trastornos del oído y el laberinto	vértigo ¹
Trastornos cardíacos	arritmia ¹
	taquicardia ¹
	bradicardia ²



Trastornos vasculares	hipotensión ¹
	hipotensión ortostática ¹
Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino	disnea ¹
	dificultad respiratoria ^{1,1}
	neumonitis ^{1,1}
	edema pulmonar ^{1,1}
Trastornos gastrointestinales	diarrea ¹
	sequedad de boca ¹
	flatulencia ¹
	dolor abdominal ¹
	constipación ¹
	dispepsia ¹
	vómitos ¹
	gastritis ¹
	malestar abdominal ^{2,3}
	pancreatitis ³
	náuseas ³ [46]
Trastornos hepatobiliares	alteración de la función hepática / trastorno hepático ^{4,1}
	ictericia (colestasis intrahepática) ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (con desenlace mortal) ¹ [46]
	eritema ¹
	prurito ¹
	exantema ¹
	hiperhidrosis ¹
	urticaria ¹
	eccema ²
	erupción provocada por fármacos ²
	erupción epidérmica tóxica ²
	necrólisis epidérmica tóxica ³
	síndrome similar al lupus (lupus cutáneo eritematoso provocado por fármacos) ³
	reacción de fotosensibilidad ³
	eritema multiforme ³ [46]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda ¹
	espasmos musculares (calambres en las piernas) ¹
	mialgia ¹
	artralgia ¹
	dolor en las extremidades (dolor de piernas) ¹
	dolor de tendones (síntomas similares a los de la tendinitis) ²
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal (incluida la lesión renal aguda ¹)
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	disfunción eréctil ¹
Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración	dolor de pecho ¹
	enfermedad similar a la gripe ¹
	dolores ¹
	astenia (debilidad) ^{2,3}
Laboratorio	pirexia ³
	aumento del ácido úrico en sangre ¹
	aumento de la creatinina en sangre ¹
	aumento de las enzimas hepáticas ¹



	aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre ¹
	disminución de la hemoglobina ²

¹ Reacciones adversas de la CDF telmisartán + hidroclorotiazida

² Reacciones adversas de la monoterapia de telmisartán en la indicación de hipertensión o en pacientes de 50 años o más con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares [47]

³ Reacciones adversas de la monoterapia de hidroclorotiazida

⁴ Según la experiencia posventa [46]

⁵ La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables

Nuevas interacciones

Interacciones relacionadas con el telmisartán

Se han informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA, y también de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lo que incluye el telmisartán [25]. Además, la eliminación del litio vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS□□PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS□□PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento conjunto.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipokalemia (por ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados). Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS□□PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma. Al contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema reninaangiotensina, la coadministración de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ej., heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS□□PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS[®] PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos de la digitalis, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo *torsades de pointes*.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados [26, 27]. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y telmisartán debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado.

La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes [26, 28, 29]. El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos. La coadministración de telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Interacciones relacionadas con la hidroclorotiazida (HCT)

El efecto antihipertensivo de la HCT puede verse potenciado por otros diuréticos, agentes antihipertensivos, guanetidina, metildopa, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, BRA, inhibidores de la recaptación de dopamina, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o por el consumo de alcohol.

Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (por ej. indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensivo y diurético de la HCT. En pacientes que toman dosis altas de salicilatos, puede potenciarse el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. En pacientes que presentan hipovolemia durante el

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con HCT, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una insuficiencia renal aguda.

La coadministración de tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) y alopurinol puede aumentar la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

La coadministración de tiazidas y amantadina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la amantadina. El riesgo de la aparición de hiperglucemia aumenta con la administración concomitante de HCT y bloqueadores de los receptores beta.

El efecto de la insulina o los antidiabéticos orales, los agentes reductores del ácido úrico, así como de la norepinefrina y la epinefrina, puede resultar atenuado con el uso concomitante de HCT. Por ende, puede ser necesario modificar la pauta posológica de la insulina o antidiabético oral.

En el tratamiento concomitante con glicósidos cardíacos, debe recordarse que la sensibilidad miocárdica a los glicósidos cardíacos se verá incrementada por la hipokalemia y/o hipomagnesemia que se presente durante el tratamiento con HCT, lo cual potencia los efectos y los efectos adversos de estos glicósidos cardíacos.

El uso concomitante de HCT y diuréticos caluréticos (por ej. furosemida), glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos, anfotericina B, antiarrítmicos o laxantes puede provocar una mayor pérdida de potasio.

El uso concomitante de natriuréticos, diuréticos y antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos puede provocar una mayor pérdida de sodio. La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y agentes citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede reducir la eliminación renal de agentes citotóxicos.

Cabe esperar una mayor toxicidad sobre la médula ósea (especialmente granulocitopenia). Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Esto se debe, probablemente, a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado estomacal. En cambio, los medicamentos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCT y litio hace que se potencien los efectos cardio- y neurotóxicos del litio debido a su menor eliminación, debe controlarse el nivel de litio en los pacientes que reciben HCT y litio. En los pacientes con poliuria por la acción del litio, los diuréticos pueden tener un efecto antidiurético paradójico.

La HCT puede potenciar o prolongar el efecto de los relajantes musculares similares al curare. En los casos en que no es posible interrumpir el tratamiento con HCT antes del uso de relajantes musculares similares al curare, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con HCT.

El uso concomitante de colestiramina o celestipol reduce la absorción de HCT. Sin embargo, puede minimizarse la interacción mediante la dosificación escalonada de hidroclorotiazida y de resinas, de modo que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas.

El uso concomitante con vitamina D puede reducir la eliminación de calcio a través de la orina y potenciar el aumento de calcio en suero.

Durante la administración concomitante con sales de calcio, puede presentarse hipercalcemia debido al aumento de la recaptación tubular del calcio.

El uso concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones similares a las de la gota.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Durante el uso concomitante de metildopa, fueron poco frecuentes los informes de hemólisis causada por la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la norepinefrina

**3.1.9.11 ZENHALE SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL
100MCG /5MCG
ZENHALE SUSPENSION PRESURIZADA PARA INHALACION ORAL
200MCG /5MCG**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20025577 / 20025580
Radicado : 20201145649 / 20201148219
Fecha : 20/08/2020 // 25/08/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

- Cada dosis contiene 100 mcg de Furoato de Mometasona Anhidro + 5 mcg de Fumarato de Formoterol Dihidratado
- Cada dosis contiene 200 mcg de Furoato de Mometasona Anhidro + 5 mcg de Fumarato de Formoterol Dihidratado

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones:

Asma

Tratamiento de mantenimiento del asma y reducción de asma, y reducción de exacerbaciones de asma, en pacientes de 12 años de edad y mayores.

Puede ser utilizado para:

Pacientes que no tengan un control adecuado con corticosteroides inhalados u otros medicamentos controladores de uso ocasional como beta-2-agonistas inhalados de corta duración.

Pacientes en quienes la gravedad de la enfermedad claramente garantiza el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento.

Indicado también en pacientes que ya tienen un control adecuado con ambas terapias, corticosteroides inhalados y beta-2-agonistas de larga duración.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc)

Tratamiento de mantenimiento a largo plazo, de la obstrucción del flujo del aire en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (epoc), incluyendo bronquitis crónica y/o enfisema.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a mometasona furoato, fumarato de formoterol o cualquiera de sus componentes.

El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma que requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o epoc rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o epoc. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de zenhale® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Exacerbaciones

Durante el tratamiento con zenhale® pueden ocurrir eventos adversos graves relacionados con asma y exacerbaciones. Debe pedirse a los pacientes que continúen con el tratamiento pero que busquen atención médica si los síntomas del asma permanecen no controlados o empeoran después de iniciar zenhale®.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 11,729 pacientes, mayores de 12 años, que recibieron zenhale® o monoterapia con furoato de mometasona, no hubo intubaciones relacionadas con el asma ni muertes relacionadas con el asma en cualquiera de los brazos de tratamiento. Zenhale® también redujo significativamente el riesgo de exacerbación del asma en comparación con la monoterapia con furoato de mometasona.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No debe iniciarse zenhale® en pacientes durante episodios de asma o epoc con un rápido deterioro o potencialmente mortales. Zenhale® no ha sido estudiado en pacientes con asma o epoc con deterioro agudo.

El médico (o prestador del servicio de salud) debe reevaluar la terapia para el asma si los síntomas persisten, si se incrementan los requerimientos de dosis para mantener el control, episodios asmáticos que no responden a broncodilatadores, flujo máximo disminuido, porque esto usualmente indica que se ha deteriorado la condición subyacente. Durante estos episodios debe considerarse la administración de terapias corticosteroides adicionales.

Asma aguda o episodios de epoc

Zenhale® no está indicado para el alivio rápido del broncoespasmo u otros episodios agudos de asma o epoc. En el caso de un ataque agudo, un agonista beta2 de rápida acción debe ser utilizado. Un agonista beta2 de rápida acción debe estar disponible en todo momento. Los pacientes deben ser informados de la necesidad de buscar tratamiento médico inmediatamente si su asma o epoc se deterioran repentinamente.

Uso excesivo de zenhale® y uso con otros agonistas beta2 de larga duración

Zenhale® no debe ser utilizado en combinación con otro agonista beta2 de larga duración. En los pacientes con asma, la dosis de zenhale® debe ser individualizada según las necesidades del paciente y debe ser la menor dosis posible para cumplir con el objetivo terapéutico.

La dosis de zenhale® no debe incrementarse más allá de la dosis máxima recomendada. No hay evidencia que soporte el aumento de la eficacia con la administración de cantidades superiores a las dosis recomendadas de zenhale®.

Candidiasis orofaríngea

Durante los estudios clínicos con zenhale®, se presentó en algunos pacientes candidiasis oral, la cual está asociada con el uso de gluco-corticosteroides inhalados. Esta infección puede requerir tratamiento con una terapia antifúngica apropiada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con zenhale®. Después de cada dosis con zenhale®, aconseje a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua y escupan el contenido sin tomarlo.

Inmunosupresión

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Use zenhale® con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o quiescentes del tracto respiratorio, o en infecciones por hongos, bacterianas, virales sistémicas no tratadas o herpes simplex ocular.

Aconsejar a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores del riesgo de exposición a ciertas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) y de la importancia de obtener atención médica si se produce esa exposición. Esto es de particular importancia en los niños

Transferencia de un tratamiento con corticosteroides sistémicos

Se requiere cuidado especial en los pacientes que son transferidos de corticosteroides sistémicamente activos a zenhale®, ya que las muertes debidas a insuficiencia suprarrenal han ocurrido en pacientes asmáticos durante y después de la transferencia de corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados con menor disponibilidad sistémica. Después de la retirada de los corticosteroides sistémicos, se requiere un número de meses para la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (hpa, por sus siglas en inglés).

Durante periodos de estrés, incluyendo trauma, cirugía o infección, o un ataque severo de asma, los pacientes transferidos de corticosteroides sistémicos, requerirán un tratamiento adicional con un período corto de corticosteroides sistémicos, que se reduce gradualmente a medida que los síntomas desaparezcan. Se recomienda que estos pacientes lleven un suministro de corticosteroides orales y una tarjeta de advertencia que indique su necesidad y la dosis recomendada de corticosteroides sistémicos durante los periodos de estrés. Se recomiendan las pruebas periódicas de la función adrenocortical, en particular la medición de los niveles plasmáticos de cortisol temprano en la mañana.

Traslado de pacientes de la terapia con corticosteroides sistémicos a zenhale® puede desenmascarar condiciones pre-existentes alérgicas que habían sido suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos. Si esto ocurre, el tratamiento sintomático se recomienda.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con estos que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante que la dosis de zenhale® sea titulada de la dosis más baja en la cual se mantiene el control efectivo del asma.

Casos raros de cataratas y glaucoma han sido reportados con el uso de mometasona furoato.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (cscr, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Supresión suprarrenal

Zenhale® por lo general permite el control del asma o síntomas de epoc con menos supresión de la función del eje hpa que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona.

Cuando se utilizan corticosteroides inhalados, puede existir una posibilidad de supresión adrenal clínicamente significativa, especialmente después del tratamiento con dosis superiores a las recomendadas. Esto debe ser considerado durante los períodos de estrés o cirugía electiva, cuando los corticosteroides sistémicos adicionales pueden ser necesarios. Sin embargo, durante los ensayos clínicos los efectos de zenhale® (a dosis de furoato de mometasona 800 mcg / día) en el cortisol plasmático no fueron clínicamente significativos.

Broncoespasmo inducido por inhalación

Como con otras terapias de inhalación, el potencial de broncoespasmo inducido por inhalación debe tenerse en cuenta. Si esto ocurre, el medicamento debe suspenderse de inmediato y sustituirse la terapia alternativa.

Condiciones concomitantes

Zenhale®, al igual que otros productos que contienen beta2-agonistas, debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente del tercer grado de bloqueo auriculoventricular), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo qt ($qt_c > 0,44$ seg).

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipokalemia e hiperglicemia

Puede ocurrir hipokalemia potencialmente grave como resultado de la terapia beta2-agonista. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas.

Se recomienda tener precaución en pacientes con asma severo ya que la hipokalemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamiento concomitante. Se recomienda un monitoreo de los niveles séricos de potasio en dichas situaciones.

Debido al efecto hiperglicémico de los estimulantes beta2, incluyendo formoterol, se recomienda un monitoreo adicional de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos.

Neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio bajo

Los médicos deben permanecer atentos sobre el posible desarrollo de neumonía en pacientes con epoc ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones se traslapan frecuentemente.

En pacientes con epoc, infecciones del tracto respiratorio bajo, incluyendo neumonía, han sido reportadas después de la administración de corticosteroides inhalados.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de zenhale® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con furoato de mometasona, como con otros glucocorticoides, revelaron evidencia de teratogenicidad; sin embargo, se desconoce el riesgo potencial en humanos. Zenhale® debe ser utilizado durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los niños nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser monitorizados en busca de signos de hipoadrenalismo.

Al igual que con otros agonistas beta-adrenérgicos, el formoterol puede inhibir el trabajo de parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia

No hay datos sobre estudios bien controlados en humanos sobre el uso de zenhale® en madres lactantes. El formoterol ha sido detectado en la leche de ratas lactantes y otros

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticosteroides son excretados en la leche humana. Basándose en los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión acerca de si se debe continuar/suspender la terapia con zenhale®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con zenhale® para la madre.

Poblaciones específicas

Población pediátrica < 12 años de edad

La seguridad y eficacia de zenhale® no ha sido establecida en niños menores de 12 años de edad.

Población adolescente de 12 a 17 años de edad

La seguridad y eficacia de zenhale® se han establecido en 151 pacientes de 12 a 17 años de edad en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con zenhale®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) en comparación con 4578 adultos (de 18 a 64 años de edad) y 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) que fueron tratados con zenhale®.

Población geriátrica ≥65 años de edad

La seguridad y eficacia de zenhale® se han establecido en 118 pacientes de 65 años de edad y mayores en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con zenhale®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) en comparación con 4578 adultos (18 a 64 años de edad) y 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que fueron tratados con zenhale®.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Modificación de interacciones
- Inserto versión 10-2019
- Información para prescribir versión 10-2019

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 10-2019**

Nueva dosificación

Posología y Método de administración

General

ZENHALE® solo debe ser administrado por inhalación oral. Después de cada dosis, se les debe recomendar a los pacientes enjuagarse la boca con agua y escupir el contenido sin tomarla.

La tapa de la boquilla del activador debe ser removida antes de utilizar ZENHALE®. El envase de ZENHALE® solo debe ser utilizado con el activador de ZENHALE®. El activador de ZENHALE® no debe ser utilizado con otros medicamentos inhalatorios. Los activadores de otros productos no deben ser utilizados con el envase de ZENHALE®.

Dosis

Asma

Pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





ZENHALE® debe ser administrado mediante dos inhalaciones dos veces al día, (en la mañana y en la noche) a través de inhalación oral. Cuando se elige la concentración de dosis inicial de ZENHALE®, considere la gravedad de la enfermedad del paciente, basado en su tratamiento previo para el asma, incluida la dosis inhalada de corticosteroides, así como el control actual de los síntomas de asma del paciente y el riesgo de exacerbación futura.

Para los pacientes cuyo asma está actualmente controlado, la dosis recomendada para el tratamiento con ZENHALE®, basada en la terapia previa contra el asma, se encuentra en la Tabla 1, a continuación:

Tabla 1: Dosis Recomendadas de ZENHALE®		
Terapia Previa	Dosis Recomendada	Dosis Diaria Máxima Recomendada
Dosis media de corticosteroides inhalados	ZENHALE® 100/5, 2 inhalaciones dos veces al día	400/20 mcg
Dosis alta de corticosteroides inhalados	ZENHALE® 200/5, 2 inhalaciones dos veces al día	800/20 mcg

Para los pacientes que no han recibido previamente glucocorticosteroides inhalados, pero en quienes la severidad de la enfermedad justifica el inicio de tratamiento con dos terapias de mantenimiento, dependiendo de la severidad del asma, la dosis inicial recomendada es ZENHALE® 100/5 o ZENHALE® 200/5, dos inhalaciones dos veces al día.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

La dosis recomendada para la mayoría de los pacientes con EPOC es de dos inhalaciones de ZENHALE® 200/5, dos veces al día. Puede considerarse alternativamente, dos inhalaciones de ZENHALE® 100/5, dos veces al día.

Duración del tratamiento

A largo plazo, dos veces al día para el tratamiento de mantenimiento para el asma o EPOC.

Forma de administración

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

ZENHALE® debe administrarse por inhalación oral solamente.

Otra información importante

Pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

La dosis máxima diaria recomendada es de dos inhalaciones de ZENHALE® 200/5 dos veces al día para pacientes de 12 años o mayores. Si aparecen síntomas en los lapsos entre las dosis, se debe administrar un agonista-beta2 inhalado de acción rápida para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados regularmente por un médico.

Si un régimen de dosificación previamente efectivo de ZENHALE® no puede proporcionar un control adecuado del asma, el régimen terapéutico debe reevaluarse y se deben considerar opciones terapéuticas adicionales, por ejemplo, reemplazar la concentración actual de ZENHALE® con una concentración más alta, agregar corticosteroides inhalados adicionales, o iniciar con corticosteroides orales.

Nuevas contraindicaciones

Información de seguridad

Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida a mometasona furoato, fumarato de formoterol o cualquiera de sus componentes.

El tratamiento primario de estados asmáticos o episodios agudos de asma que requieren medidas intensivas.

No indicado para el alivio en pacientes con episodios de asma aguda o EPOC rápidamente deteriorantes o que comprometan potencialmente la vida. No indicado para el alivio rápido del broncoespasmo o episodios agudos de asma o EPOC. No debe usarse en asociación con otros beta-2- agonistas de larga acción

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La influencia de ZENHALE® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Exacerbaciones

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 11,729 pacientes, mayores de 12 años, que recibieron ZENHALE® o monoterapia con furoato de mometasona, no hubo intubaciones relacionadas con el asma ni muertes relacionadas con el asma en cualquiera de los brazos de tratamiento. ZENHALE® también redujo significativamente el riesgo de exacerbación del asma en comparación con la monoterapia con furoato de mometasona.

Estos resultados son consistentes con otros tres ensayos clínicos diseñados similarmente posteriores a la comercialización, que evalúan otros tratamientos de ICS/LABA e ICS para el asma, dos en 23.360 pacientes de 12 años de edad y mayores (combinado n=23.360) y uno en 6208 pacientes pediátricos de 4 a 11 años (n=6208). No hubo intubaciones relacionadas con el asma ni muertes por asma en el ensayo pediátrico y ninguno de los 4 estudios mostró un mayor riesgo de eventos graves de asma en ICS/LABA en comparación con ICS. Por lo tanto, estos hallazgos se consideran aplicables a la clase ICS/LABA.

No debe iniciarse ZENHALE® en pacientes durante episodios de asma o EPOC con un rápido deterioro o potencialmente mortales. ZENHALE® no ha sido estudiado en pacientes con asma o EPOC con deterioro agudo.

El médico (o prestador del servicio de salud) debe reevaluar la terapia para el asma si los síntomas persisten. Si después de aumentar la dosis para mantener el control, los episodios asmáticos no responden a los broncodilatadores, o el paciente presenta una función pulmonar disminuida (p. ej., flujo máximo), la afección subyacente puede haberse deteriorado. En tales casos, se debe considerar la necesidad de corticosteroides adicionales o terapias alternativas.

Asma aguda o episodios de EPOC

ZENHALE® no está indicado para el alivio rápido del broncoespasmo u otros episodios agudos de asma o EPOC. En el caso de un ataque agudo, un agonista beta2 de rápida acción debe ser utilizado. Un agonista beta2 de rápida acción debe estar disponible en todo momento. Los pacientes deben ser informados de la necesidad

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de buscar tratamiento médico inmediatamente si su asma o EPOC se deterioran repentinamente.

Uso excesivo de ZENHALE® y uso con otros agonistas beta2 de larga duración ZENHALE® no debe ser utilizado en combinación con otro agonista beta2 de larga duración.

En los pacientes con asma, la dosis de ZENHALE® debe ser individualizada según las necesidades del paciente y debe ser la menor dosis posible para cumplir con el objetivo terapéutico.

La dosis de ZENHALE® no debe incrementarse más allá de la dosis máxima recomendada. No hay evidencia que soporte el aumento de la eficacia con la administración de cantidades superiores a las dosis recomendadas de ZENHALE®.

Candidiasis Orofaringea

Durante los estudios clínicos con ZENHALE®, se presentó en algunos pacientes candidiasis oral, la cual está asociada con el uso de gluco-corticosteroides inhalados. Esta infección puede requerir tratamiento con una terapia antifúngica apropiada y en algunos pacientes puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con ZENHALE®. Después de cada dosis con ZENHALE®, aconseje a los pacientes que se enjuaguen la boca con agua y escupan el contenido sin tomarlo.

Inmunosupresión

Use ZENHALE® con precaución, en todo caso, en pacientes con infecciones tuberculosas activas o quiescentes del tracto respiratorio, o en infecciones por hongos, bacterianas, virales sistémicas no tratadas o herpes simplex ocular.

Aconsejar a los pacientes que estén recibiendo corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores del riesgo de exposición a ciertas infecciones (por ejemplo, varicela, sarampión) y de la importancia de obtener atención médica si se produce esa exposición. Esto es de particular importancia en los niños.

Transferencia de un tratamiento con corticosteroides sistémicos

Se requiere cuidado especial en los pacientes que son transferidos de corticosteroides sistémicamente activos a ZENHALE®, ya que las muertes debidas a insuficiencia suprarrenal han ocurrido en pacientes asmáticos durante y después de la transferencia de corticosteroides sistémicos a corticosteroides inhalados con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menor disponibilidad sistémica. Después de la retirada de los corticosteroides sistémicos, se requiere un número de meses para la recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, por sus siglas en inglés).

Durante periodos de estrés, incluyendo trauma, cirugía o infección, o un ataque severo de asma, los pacientes transferidos de corticosteroides sistémicos, requerirán un tratamiento adicional con un período corto de corticosteroides sistémicos, que se reduce gradualmente a medida que los síntomas desaparezcan. Se recomienda que estos pacientes lleven un suministro de corticosteroides orales y una tarjeta de advertencia que indique su necesidad y la dosis recomendada de corticosteroides sistémicos durante los periodos de estrés. Se recomiendan las pruebas periódicas de la función adrenocortical, en particular la medición de los niveles plasmáticos de cortisol temprano en la mañana.

Traslado de pacientes de la terapia con corticosteroides sistémicos a ZENHALE® puede desenmascarar condiciones pre-existentes alérgicas que habían sido suprimidas por la terapia con corticosteroides sistémicos. Si esto ocurre, el tratamiento sintomático se recomienda.

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Pueden ocurrir efectos sistémicos de los corticosteroides inhalados, especialmente en dosis altas prescritas por periodos prolongados. Es mucho menos probable que estos efectos ocurran con estos que con los corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión suprarrenal, retraso del crecimiento en niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma. Es importante que la dosis de ZENHALE® sea titulada a la dosis más baja en la cual se mantiene el control efectivo del asma.

Casos raros de cataratas y glaucoma han sido reportados con el uso de mometasona furoato.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para ser remitido a un oftalmólogo para evaluar posibles causas de trastornos visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Supresión suprarrenal

ZENHALE® por lo general permite el control del asma o síntomas de EPOC con menos supresión de la función del eje HPA que las dosis orales terapéuticamente equivalentes de prednisona. Cuando se utilizan corticosteroides inhalados, puede existir una posibilidad de supresión adrenal clínicamente significativa, especialmente después del tratamiento con dosis superiores a las recomendadas.

Esto debe ser considerado durante los períodos de estrés o cirugía electiva, cuando los corticosteroides sistémicos adicionales pueden ser necesarios. Sin embargo, durante los ensayos clínicos los efectos de **ZENHALE®** (a dosis de furoato de mometasona 800 mcg / día) en el cortisol plasmático no fueron clínicamente significativos. Broncoespasmo inducido por inhalación Como con otras terapias de inhalación, el potencial de broncoespasmo inducido por inhalación debe tenerse en cuenta. Si esto ocurre, el medicamento debe suspenderse de inmediato y sustituirse la terapia alternativa.

Condiciones Concomitantes

ZENHALE®, al igual que otros productos que contienen beta2-agonistas, debe utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas (especialmente bloqueo auriculoventricular de tercer grado), descompensación cardíaca grave, estenosis aórtica subvalvular idiopática, hipertensión grave, aneurisma, feocromocitoma, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica, tirotoxicosis, conocimiento o sospecha de prolongación del intervalo QT ($QT_c > 0,44$ seg).

Hipokalemia e Hiperglicemia

Puede ocurrir hipokalemia potencialmente grave como resultado de la terapia beta2-agonista. La hipokalemia puede aumentar la susceptibilidad a las arritmias cardíacas. Se recomienda tener precaución en pacientes con asma severo ya que la hipokalemia puede ser potenciada por hipoxia y tratamiento concomitante. Se recomienda un monitoreo de los niveles séricos de potasio en dichas situaciones.

Debido al efecto hiperglicémico de los estimulantes beta2, incluyendo formoterol, se recomienda un monitoreo adicional de glucosa en sangre en los pacientes diabéticos.

Neumonía y otras infecciones del tracto respiratorio bajo Los médicos deben permanecer atentos sobre el posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ya que las características clínicas de la neumonía y las exacerbaciones se traslapan frecuentemente.

En pacientes con EPOC, infecciones del tracto respiratorio bajo, incluyendo neumonía, han sido reportadas después de la administración de corticosteroides inhalados.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas

ZENHALE® probablemente no afecta su capacidad de conducir o usar máquinas.

Embarazo y Lactancia Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de ZENHALE® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con furoato de mometasona, como con otros glucocorticoides, revelaron evidencia de teratogenicidad; sin embargo se desconoce el riesgo potencial en humanos. ZENHALE® debe ser utilizado durante el embarazo únicamente si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Los niños nacidos de madres que recibieron corticoesteroides durante el embarazo deben ser monitorizados en busca de signos de hipoadrenalismo. Al igual que con otros agonistas beta-adrenérgicos, el formoterol puede inhibir el trabajo de parto debido a un efecto relajante sobre el músculo liso uterino.

Lactancia

No hay datos sobre estudios bien controlados en humanos sobre el uso de ZENHALE® en madres lactantes. El formoterol ha sido detectado en la leche de ratas lactantes y otros corticosteroides son excretados en la leche humana. Basándose en los datos de los componentes individuales, se debe tomar una decisión acerca de si se debe continuar/suspender la terapia con ZENHALE®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con ZENHALE® para la madre.

Poblaciones Específicas

Población pediátrica < 12 años de edad

La seguridad y eficacia de ZENHALE® no ha sido establecida en niños menores de 12 años de edad.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población adolescente de 12 a 17 años de edad

La seguridad y eficacia de ZENHALE® se han establecido en 151 pacientes de 12 a 17 años de edad en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con ZENHALE®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) en comparación con 4578 adultos (de 18 a ≤64 años de edad) y 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) que fueron tratados con ZENHALE®.

Población geriátrica ≥65 años de edad

La seguridad y eficacia de ZENHALE® se han establecido en 118 pacientes de 65 años de edad y mayores en 5 ensayos clínicos de hasta 52 semanas de duración. Los pacientes en este grupo de edad demostraron resultados de eficacia y seguridad similares a los observados en pacientes de 18 años y mayores. Además, en un ensayo posterior a la comercialización de 26 semanas que consta de 5868 pacientes tratados con ZENHALE®, se observaron resultados similares de seguridad y eficacia en 799 pacientes geriátricos (≥65 años de edad) en comparación con 4578 adultos (18 a ≤64 años de edad) y 491 pacientes adolescentes (de 12 a 17 años de edad) que fueron tratados con ZENHALE®.

Nuevas reacciones adversas

Eventos Adversos

El uso de LABA como monoterapia (sin ICS) para el asma se asocia con un mayor riesgo de muerte relacionada con el asma [ver el Ensayo de investigación multicéntrico sobre el asma de Salmeterol (SMART por sus siglas en inglés)]. Los datos disponibles de ensayos clínicos controlados también sugieren que el uso de LABA como monoterapia aumenta el riesgo de hospitalización relacionada con el asma en pacientes pediátricos y adolescentes. Estos hallazgos se consideran un efecto de clase de la monoterapia con LABA. Cuando se usan medicamentos tipo LABA en combinación con medicamentos de dosis fija con ICS, los datos de amplios ensayos clínicos no muestran un aumento significativo en el riesgo de eventos graves relacionados con el asma (hospitalizaciones, intubaciones, muerte) en comparación con el ICS solo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencia de Estudios clínicos

Asma

Pacientes adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

En cuatro estudios que oscilaron de 12 a 52 semanas de duración, involucrando 1132 pacientes recibiendo ZENHALE® 100/5 o 200/5, las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento fueron disfonía (1.4%), candidiasis oral (1.2%), y dolor de cabeza (1.2%). Estos y otros efectos adversos reportados en estos estudios clínicos se listan en la Tabla 2.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 2: Reacciones Adversas reportadas durante los estudios clínicos de ZENHALE®**Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Muy raros ($< 1/10,000$)

Sistema de clasificación de Órganos	Efecto Adverso	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis Oral Faringitis	Común Poco Común
Trastornos del Sistema Inmune	Reacciones de hipersensibilidad con las siguientes manifestaciones: Broncoespasmo Dermatitis alérgica Urticaria	Raro Raro Poco común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Nerviosismo*	Poco común Raro
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Temblor, mareo*	Común Poco común
Trastornos oculares	Trastornos del cristalino*† Presión intraocular aumentada*	Poco común Raro
Trastornos cardíacos	Taquicardia, palpitaciones	Poco común
Trastornos Vasculares	Hipertensión	Poco común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disfonía Dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta	Común Poco común
Trastornos Gastrointestinales	Nausea, sequedad bucal	Poco común
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Espasmos musculares*	Poco común
Investigaciones	QT prolongado en el electrocardiograma	Raro

*Reportado en un estudio de 52 semanas

† Medido por un cambio ≥ 1 punto en el sistema de clasificación de opacidad del cristalino, versión III (LOCS III). No hay casos reportados de aparición de catarata subcapsular posterior.

En un ensayo clínico de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, posterior a la comercialización que consta de 11,729 pacientes, de 12 años de edad y mayores, que recibieron al menos una dosis de ZENHALE® (100mcg/5mcg o 200mcg/5mcg) o monoterapia con furoato de mometasona (100 mcg o 200 mcg), los resultados de seguridad fueron generalmente comparables a los observados en ensayos clínicos anteriores; no se identificaron nuevas señales de seguridad. Las hospitalizaciones por todas las causas, las intubaciones y las muertes se equilibraron entre los brazos de tratamiento (Tabla 3). No hubo intubaciones relacionadas con el asma (endotraqueal) ni muertes relacionadas con el asma en ninguno de los brazos de tratamiento. La incidencia general de eventos adversos graves fue baja (2,3%) y

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





equilibrada entre los brazos de tratamiento. Todos los términos de eventos adversos graves en ambos brazos de tratamiento fueron <1%. Las interrupciones del tratamiento debido a eventos adversos o debido a la exacerbación del asma fueron bajas y equilibradas entre los grupos de tratamiento, ocurriendo en 186 (1,6%) y 155 (1,3%) de los pacientes, respectivamente.

Tabla 3. Resumen de Eventos Adversos que ocurren en ZENHALE® en relación con Monoterapia con Furoato de Mometasona			
Eventos de Seguridad	ZENHALE® n=5868	Mometasona Furoato n=5861	General n=11729
Hospitalización por todas las causas	143	147	290
Intubación por todas las causas	24	32	56
Muerte por todas las causas	5	4	9

EPOC

En 2 estudios en los cuales pacientes aleatorizados de 40 años y mayores con EPOC, 2251 pacientes fueron inscritos por 26 semanas para una evaluación de la eficacia y una porción de estos pacientes continuaron en los estudios por otras 26 semanas para evaluaciones de seguridad posteriores (n=1132). De estos pacientes, 888 fueron expuestos a ZENHALE® 100 mcg/5 mcg o 200 mcg/5 mcg por 26 semanas y 559 fueron expuestos por 1 año. En pacientes con EPOC, el perfil de reacciones adversas totales fue similar al observado para pacientes con asma a la semana 26. Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con frecuencia de poco comunes: dolor oral, diabetes mellitus, disgeusia, somnolencia, y prurito. No ocurrieron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento mayores al 1% y más comúnmente que con el placebo.

Cuando estos estudios se extendieron por un adicional de 26 semanas en una porción de pacientes que estaban recibiendo el activo, los resultados de seguridad de la evaluación de 52 semanas fueron similares a aquellos observados para el período de las primeras 26 semanas.

Experiencia Post-Mercadeo

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en el uso post-mercadeo con ZENHALE® o uso post-mercadeo con furoato de mometasona inhalado o fumarato de formoterol inhalado: hipokalemia; hiperglicemia; angina de pecho; arritmias cardíacas (p.ej., fibrilación auricular, extrasístoles ventriculares;

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



taquiarritmia); reacciones de hipersensibilidad (p.ej., erupción cutánea, angioedema y reacciones anafilácticas); agravación del asma (p.ej., tos, disnea, sibilancias y broncoespasmo) y visión borrosa.

Sobredosis

ZENHALE® contiene furoato de mometasona y fumarato de formoterol; por tanto, los riesgos asociados con la sobredosis para los componentes individuales aplican para ZENHALE®.

Síntomas

Furoato de Mometasona

La inhalación o administración oral de dosis excesivas de corticosteroides puede llevar a supresión de la función del eje HPA.

Fumarato de formoterol

Excesivo fumarato de formoterol es probable que lleve a los efectos que son típicos de los agonistas beta2- adrenérgicos: náusea, vómito, dolor de cabeza, temblor, somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias ventriculares, acidosis metabólica, hipokalemia, hiperglicemia, hipertensión.

Tratamiento

ZENHALE®:

Se recomienda tratamiento de soporte y sintomático. En casos graves, los pacientes deben ser hospitalizados. Puede considerarse el uso de beta-bloqueadores cardioselectivos, pero solo bajo la supervisión de un médico y con precaución extrema ya que el uso de medicamentos bloqueantes beta-adrenérgicos puede ocasionar broncoespasmo. El monitoreo de la función suprarrenal debe ser incluido como parte del tratamiento

Nuevas interacciones

Interacciones Medicamentosas

En estudios clínicos, la administración concomitante de ZENHALE® y otros medicamentos, tales como agonistas beta2 de acción corta y corticoesteroides

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intranasales no ha producido un aumento de la frecuencia de reacciones medicamentosas adversas.

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con ZENHALE®. Se espera que las interacciones medicamentosas de la combinación reflejen las de los componentes individuales.

Interacciones con inhibidores potentes de CYP3A4:

La coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de corticosteroides y, por lo tanto, al aumento del riesgo potencial de efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.

Considere el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de efectos sistémicos de corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los corticosteroides sistémicos.

Agentes adrenérgicos:

La administración concomitante de otros agentes simpaticomiméticos puede potenciar los efectos indeseables del formoterol.

Derivados de las xantinas y diuréticos:

El tratamiento concomitante con los derivados de las xantinas o diuréticos no ahorradores de potasio pueden potenciar el posible efecto hipokalémico de los beta2-agonistas. Inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y medicamentos que prolongan el intervalo

QTc:

El formoterol, al igual que otros agonistas beta2, debe ser administrado con precaución en pacientes que están siendo tratados con medicamentos como quinidina, disopiramida, procainamida, fenotiazina, terfenadina, astemizol, macrólidos, inhibidores de la monoamino oxidasa y antidepresivos tricíclicos o medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, ya que la acción de los agonistas adrenérgicos sobre el sistema cardiovascular puede ser potenciada por estos agentes. Medicamentos que prolongan el intervalo QTc tienen un riesgo aumentado de arritmias ventriculares.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos:

Los bloqueantes beta-adrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto del formoterol. Por tanto el formoterol no debe ser dado en conjunto con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluyendo gotas oftálmicas) a menos que existan suficientes razones para su uso.

Hidrocarburos Halogenados:

Existe un riesgo elevado de arritmias en pacientes que reciben concomitantemente anestesia con hidrocarburos halogenados.

En cuanto a la información para prescribir versión 10-2019, ajustar en el Item de indicación lo relacionado con asma, corrigiendo la redacción y retirando lo referente a dos veces al día.

3.1.9.12. CARDIOASPIRINA 100 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA CON PELICULA

Expediente : 1983281
Radicado : 20201151981
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

Indicaciones:

Antiagregante plaquetario.

Contraindicaciones:

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- hipersensibilidad al ácido acetil salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.
- broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<30\text{ml/min}$).
- insuficiencia hepática severa.
- pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.
- niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 06 basado en la CCDS V.06 Oct.2018 aprobado en Acta 13 de 2019 Numeral 3.4.1.9.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Modificación de dosificación

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis y Método de administración

Método de administración

Para uso oral.

Los comprimidos de CardioAspirina® 100mg se deben tomar preferiblemente antes de las comidas con abundantes líquidos. Los comprimidos gastro resistentes no deben triturarse, romperse o masticarse.

Dosis

Una tableta (100mg) al día, a menos que su médico le de otra recomendación. Tratamiento de ataque cardíaco (infarto de miocardio): se administrará una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto cuando se confirme un ataque cardíaco. Después, se continuará con una dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg todos los días durante 30 días. Después de 30 días, su médico examinará una terapia adicional para prevenir otro ataque cardíaco. Para el tratamiento de un ataque cardíaco, las primeras tabletas deben morderse o masticarse para lograr una rápida absorción.

La dosis en infarto de miocardio previo, prevención secundaria de accidente cerebrovascular, pacientes con accidente isquémico transitorio, angina de pecho estable e inestable o en prevención de trombos después de intervención o cirugía vascular es de 81 a 325 mg al día.

Nuevas contraindicaciones

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, salicilatos o a cualquiera de los otros componentes de CardioAspirina®.
- Reacciones alérgicas a medicamentos para dolor, fiebre o inflamación (ácido acetil salicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos)
- Antecedente de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y/o edema angioneurótico.
- Úlceras gastrointestinales agudas, sangrado gastrointestinal y/o enfermedad ácido-péptica.
- Mastocitosis

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Tendencia patológicamente elevada a sangrar. Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.**
- **Enfermedad hepática severa o insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30mL/min).**
- **Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100mg/día. Lactancia.**
- **Niños menores de 12 años NO deben usar este producto bajo ninguna circunstancia**

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

CardioAspirina 100mg debe tomarse con precaución en los siguientes casos:

Insuficiencia hepática leve a moderada

Deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Evitar el tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos.

Evite tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ácido acetil salicílico (ASA). La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

Evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes.

En el caso de presentar melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos, interrumpa el tratamiento y acuda inmediatamente al médico.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Uso con precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Nuevas reacciones adversas

Efectos adversos

Las reacciones farmacológicas adversas expuestas (ADR) se basan en notificaciones espontáneas postcomercialización con todas las formulaciones de Aspirina, incluyendo tratamiento oral a corto y a largo plazo, por tanto, no es pertinente una clasificación según las categorías de frecuencia de la CIOMS III.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Anemia hemorrágica - Anemia por deficiencia de hierro a con los respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas Hemolisis - Anemia hemolítica

**Trastornos del sistema inmune: Hipersensibilidad - Hipersensibilidad al fármaco - Edema y angioedema alérgico
Reacción de anafilaxia - Choque anafiláctico con sus respectivos datos de laboratorio y manifestaciones clínicas**

Trastornos del sistema nervioso: Hemorragia cerebral e intracraneal – Mareo

Trastornos del oído y el laberinto: Tinnitus

Trastornos cardiacos: Dificultad cardiorrespiratoria

Trastornos vasculares: Hemorragia - Hemorragia operatoria, Hematoma - Hemorragia muscular

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis
Síndrome de asma por analgésicos - Rinitis –Congestión nasal**

**Trastornos gastrointestinales Dispepsia – Dolor gastrointestinal - Dolor abdominal -
Sangrado de las encías Inflamación gastrointestinal - Úlcera gastrointestinal,
hemorragia gastrointestinal - Perforación de una úlcera gastrointestinal con los
respectivos datos de laboratorio, signos clínicos y síntomas.**

Trastornos hepato biliares: Alteración hepática - Aumento de transaminasas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sarpullido - Urticaria – Prurito

**Trastornos renales y urinarios: Hemorragia urogenital - Disfunción renal -
Insuficiencia renal aguda.**

Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Nuevas interacciones

Otros medicamentos y CardioAspirina

**Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros
medicamentos, incluyendo los medicamentos adquiridos sin prescripción. Los
efectos de los medicamentos o grupos de sustancias indicados abajo pueden verse
afectados por el tratamiento concomitante con CardioAspirina.**

- **Administrar con precaución medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia. Aquellos utilizados para reducir la coagulación de la sangre (anticoagulantes como la heparina o derivados de la cumarina), medicamentos que afectan la función de las plaquetas (partículas en la sangre que participan en la Coagulación de la sangre), por ejemplo, ticlopidina, Clopidogrel, o a disolver los coágulos de sangre (medicamentos trombolíticos): el ácido acetilsalicílico puede incrementar el riesgo de hemorragia si se toma concomitante con estos medicamentos.**
- **La administración concomitante de Nicorandin y Cardioaspirina, puede aumentar el riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Uso concomitante con medicamentos para dolor, fiebre o inflamación, medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo, ibuprofeno, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) y corticoides, puede aumentar el riesgo de úlceras y sangrado en el sistema digestivo.**
- **Metamizol: puede reducir el efecto del ácido acetilsalicílico**
- **Uso concomitante de Acetazolamida y ASA, puede aumentar el riesgo de acidosis metabólica.**
- **Levotiroxina: los salicilatos a dosis mayores de 2,0 g/día de ácido acetilsalicílico pueden generar una alteración de hormonas tiroideas.**
- **Vacuna de Varicela: Se recomienda NO usar ácido acetilsalicílico hasta 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela, han ocurrido casos de síndrome de Reye, una enfermedad muy rara pero potencialmente mortal que requiere atención médica inmediata.**
- **Algunos medicamentos pueden aumentar el riesgo de insuficiencia o falla del riñón como: Ciclosporinas, tenofovir, AINES en un paciente deshidratado, por lo cual se requiere precaución en pacientes manejados con diuréticos y AINES simultáneamente. y medicamentos para tratar la presión arterial alta (medicamentos antihipertensivos; en particular los inhibidores de la ECA).**
- **Disminución del efecto antihipertensivo de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y betabloqueadores.**
- **Antidiabéticos: puede reducirse el nivel de azúcar en sangre (Insulina y sulfonilureas)**
- **El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal**
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (algunos medicamentos para el tratamiento de la depresión): puede aumentar el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular.**
- **No se recomienda el uso concomitante con Metotrexato, Litio, Ácido Valproico, Fenitoina, Barbitúricos, Zidovudina o Digoxina, ya que los AINES pueden aumentar los niveles de estos en sangre.**
- **Medicamentos para gota (uricosúricos) que promueven la excreción de ácido úrico (por ejemplo, probenecid, benzbromarona) genera niveles más altos de ácido acetilsalicílico.**
- **Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal del acetilsalicílico**
- **Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

No debe tomar CardioAspirina junto con cualquiera de las sustancias antes mencionadas, a menos que un médico se lo indique expresamente.

En cuanto al inserto versión 06 basado en la ccds v.06 oct.2018 aprobado en acta 13 de 2019 numeral 3.4.1.9. debe ajustar las indicaciones a las aprobadas en el registro sanitario y se le recuerda lo siguiente:

La sala especializada de medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. la sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. la sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

En el caso de interés de modificación de indicaciones debe surtir el trámite correspondiente.

3.1.9.13. TASIGNA® 200 MG CÁPSULAS

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

TASIGNA® 150 MG CÁPSULAS

Expediente : 19988218 / 20025951
Radicado : 20201152002 / 20201152008
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

- Cada cápsula contiene 200 mg de Nilotinib Base Anhidra
- Cada cápsula contiene 150 mg de Nilotinib Base Anhidra

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de la lmc ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes adultos que son resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib. Los pacientes con lmc ph+ en fase crónica que después de haber recibido un tratamiento previo con imatinib pasaron a recibir tasigna durante por lo menos 3 años y lograron una respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser elegibles para la retirada del tratamiento.

Contraindicaciones:

Tasigna está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al nilotinib o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mielosupresión

El tratamiento con tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los criterios comunes de toxicidad del national cancer institute de los estados unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielosupresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de tasigna o a la reducción de la dosis

Prolongación del intervalo qt

Los datos in vitro indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo qt).

En el estudio de fase iii que se realizó en pacientes con lmc ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo qtcf medio cronopromediado ("cronopromediado" significa que es el promedio de todos los valores de qtcf medidos en un período de tiempo) en el estado de equilibrio fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un qtcf absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (torsade de pointes).

En el estudio de fase ii que se realizó en pacientes con lmc en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo qtcf medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 5 ms en los pacientes con lmc en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con lmc en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un qtcf superior a 500 ms.

En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo qtcf medio cronopromediado fue de 7 ms ($ic \pm 4$ ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo qtcf superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos.

Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo qt cuando tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la cyp3a4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con tasigna

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo qt

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo qtc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- con síndrome de intervalo qt largo;
- con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con lmc en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase iii realizado en pacientes con lmc ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase iii con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de lmc como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia

Retención de líquido

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de fase iii realizado en pacientes recién diagnosticados de lmc hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia

Reactivación de la hepatitis b

Se han producido reactivaciones de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosina-cinasa bcr-abl evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis b en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis b a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis b antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis b (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis b durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis b que necesiten tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis b durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con lmc ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos bcr-abl, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos bcr-abl para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína bcr-abl, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con tasigna.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos bcr-abl en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una $rm4.5$. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos bcr-abl antes y durante el período de retirada de la terapia

La pérdida de la rmi o la pérdida confirmada de la $rm4.0$ (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos bcr-abl y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión. Los pacientes que no alcancen la rmi después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína bcr-abl.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento prolongado con tasigna en niños y adolescentes.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase iii llevado a cabo en pacientes con lmc recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con tasigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado. Si es necesario administrar un inhibidor de la hmg-coa-reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado interacciones antes de iniciar este tratamiento, pues algunos inhibidores de la hmg-coa-reductasa se metabolizan por la vía de la cyp3a4.

Glucemia

En un estudio de fase iii en pacientes con lmc recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con tasigna y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacciones

No se debe administrar tasigna con inhibidores potentes de la cyp3a4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo qt, como los antiarrítmicos si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con tasigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo qt

La coadministración de tasigna con inductores potentes de la cyp3a4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con tasigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la cyp3a4

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib. Tasigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis.

Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la cyp3a4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del 35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (auc) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La cmáx prevista del nilotinib en el estado de equilibrio aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de alt o ast que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con tassigna. El apartado posología y administración contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Lactosa

Las cápsulas de tassigna contienen lactosa, de modo que no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1097-s fecha de distribución 18 de mayo de 2020
- Declaración sucinta NSS versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1097-s fecha de distribución 18 de mayo de 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1097-s fecha de distribución 18 de mayo de 2020.
- Declaración sucinta NSS versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1097-s fecha de distribución 18 de mayo de 2020

Nueva dosificación

Posología y administración

Tasigna está disponible en dos dosis farmacéuticas (150 mg y 200 mg).

El tratamiento con Tasigna debe instaurarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemia mielógena crónica.

Si estuviera indicado clínicamente, Tasigna puede administrarse junto con factores de crecimiento hematopoyético, como la eritropoyetina o el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF); asimismo, puede administrarse con hidroxiurea o anagrelida.

Se recomienda supervisar la respuesta de los pacientes con LMC Ph+ al tratamiento con Tasigna de manera sistemática y cuando se modifique la terapia, a fin de identificar las respuestas subóptimas, la pérdida de respuesta a la terapia, la falta de cumplimiento terapéutico por parte del paciente y las posibles interacciones farmacológicas. El adecuado tratamiento de la LMC dependerá de los resultados de esta supervisión.

Población destinataria general

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

La dosis recomendada de Tasigna es de 300 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido 300 mg de Tasigna dos veces al día durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia. La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC.

Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una respuesta molecular de 4,5 (RM4.5).

En los pacientes que pierdan la RM4.0 pero no la respuesta molecular importante (RMI) durante la fase sin tratamiento, se debe monitorizar la concentración de transcritos BCR-ABL cada 2 semanas hasta que esta concentración regrese a un valor entre RM4.0 y RM4.5. Los pacientes que mantengan la concentración de BCR-ABL entre la RMI y RM4.0 durante un mínimo de 4 determinaciones consecutivas pueden volver a la pauta de monitorización original.

Los pacientes que dejen de presentar una RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse a la dosis de 300 mg dos veces al día o a una dosis menor de 400 mg una vez al día si el paciente fue objeto de una reducción de la dosis antes de retirar la terapia. Los pacientes que reanuden la terapia con Tasigna deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI.

Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes por lo menos a un tratamiento previo, incluido el tratamiento con imatinib

La dosis recomendada de Tasigna es de 400 mg dos veces al día. El tratamiento debe mantenerse en tanto se siga observando beneficio clínico o hasta que aparezca una toxicidad inaceptable.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida (RM4.5) con Tasigna después de la terapia previa con imatinib

Cabe la posibilidad de retirar el tratamiento en los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que hayan recibido Tasigna durante por lo menos 3 años si se ha logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida durante un año como mínimo inmediatamente antes de retirar la terapia.

La retirada de Tasigna debe emprenderla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con LMC. Los pacientes aptos para la retirada del tratamiento con Tasigna deben ser objeto de una monitorización de la concentración de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) una vez por mes durante un año, cada 6 semanas durante el segundo año y cada 12 semanas de allí en más. La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta molecular en la Escala Internacional (EI) con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5.

Los pacientes con pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) o con pérdida de la RMI deben reanudar el tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. La terapia con Tasigna debe reanudarse con una dosis de 300 o 400 mg dos veces al día. Los pacientes que reanuden la terapia con TASIGNA deben ser objeto de una monitorización mensual de la concentración de transcritos BCR-ABL hasta que se restablezca la RMI previa o la RM4.0.

Recomendaciones de vigilancia y ajustes de la dosis

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y repetirlo al cabo de 7 días y cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. Es necesario corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar Tasigna y vigilar periódicamente las concentraciones sanguíneas de potasio y magnesio durante el tratamiento, sobre todo en los pacientes propensos a dichas anomalías electrolíticas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado aumentos en la concentración sérica de colesterol total con la administración de Tasigna. Se determinará el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se evaluará de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado.

Se han notificado aumentos de la glucemia con la administración de Tasigna. Se determinará la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y se harán controles durante este.

Existe la posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral (SLT), por lo que se aconseja corregir toda deshidratación clínicamente significativa y tratar las concentraciones elevadas de ácido úrico antes de iniciar la administración de Tasigna. Puede que haya que interrumpir transitoriamente el tratamiento con Tasigna o reducir la dosis si aparecen reacciones adversas hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) no relacionadas con la leucemia subyacente (véase la Tabla 1).

Tabla 1 Ajustes de la dosis en caso de neutropenia o trombocitopenia

LMC en fase crónica recién diagnosticada, tratada con 300 mg dos veces al día. LMC en fase crónica en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.	CAN* $<1 \times 10^9/l$ y/o cifra de plaquetas $<50 \times 10^9/l$	1. Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/l$ o la cifra de plaquetas $>50 \times 10^9/l$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.
LMC en fase acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, tratados con 400 mg dos veces al día.	CAN* $<0,5 \times 10^9/l$ y/o cifra de plaquetas $<10 \times 10^9/l$	1. Interrumpa la administración de Tasigna y vigile el hemograma. 2. Reanude en un plazo de 2 semanas con la dosis previa cuando la CAN sea $>1,0 \times 10^9/l$ o la cifra de plaquetas $>20 \times 10^9/l$. 3. Si las cifras del hemograma permanecen bajas, puede ser necesario reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

*CAN = cifra absoluta de neutrófilos

Si aparece una toxicidad no hematológica moderada o severa clínicamente significativa, el tratamiento debe interrumpirse y debe vigilarse al paciente y tratarlo

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como convenga. Si la dosis anterior era de 300 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica recién diagnosticada) o de 400 mg dos veces al día (en el caso de pacientes adultos con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes), una vez resuelta la toxicidad el tratamiento puede reanudarse con dosis de 400 mg una vez al día. Si la dosis anterior era de 400 mg una vez al día deberá retirarse permanentemente el tratamiento. Si fuera adecuado desde el punto de vista clínico, se intentará reaumentar la dosis a 300 mg (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada) o 400 mg (LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes) dos veces al día.

Aumento de la lipasa sérica: si el aumento es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones séricas de lipasa una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Aumento de la bilirrubina y de las transaminasas hepáticas: si el aumento de las concentraciones de bilirrubina o de transaminasas hepáticas es de grado 3 o 4, se debe reducir la dosis a 400 mg una vez al día o interrumpir el tratamiento. Se determinarán las concentraciones de bilirrubina y de transaminasas hepáticas una vez al mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No se han llevado a cabo ensayos clínicos en pacientes con disfunción renal. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con concentraciones séricas de creatinina más de 1,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. En los pacientes con disfunción renal no se prevé una disminución de la depuración corporal total del nilotinib, ya que ni este ni sus metabolitos se excretan en la orina.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En los pacientes con disfunción hepática no es necesario ajustar la dosis, pero hay que tratarlos con cautela.

Trastornos cardíacos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa. Se debe tener precaución en los pacientes que presenten trastornos cardíacos de este tipo.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En los ensayos clínicos, aproximadamente el 12% y el 30% de los sujetos (LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada o LMC Ph+ en fase crónica o acelerada en pacientes resistentes o intolerantes, respectivamente) tenían 65 años o más. No se observaron diferencias importantes entre los pacientes de 65 años o más y los adultos de entre 18 y 65 años en lo que respecta a la seguridad y la eficacia.

Modo de administración

Tasigna debe tomarse dos veces al día, a intervalos de 12 horas aproximadamente, y nunca acompañado de alimentos. Las cápsulas deben ingerirse enteras con un poco de agua. No deben consumirse alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de cada toma.

Si el paciente no puede deglutir las cápsulas, el contenido de cada cápsula puede dispersarse en una cucharadita de puré de manzana y debe tomarse de inmediato. No debe utilizarse ningún alimento que no sea puré de manzana ni más de una cucharadita de este.

Si se omite una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino la dosis siguiente habitual, tal como se le haya prescrito.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Mielosupresión

El tratamiento con Tasigna se asocia a menudo con trombocitopenia, neutropenia y anemia (de grado 3 o 4 según los Criterios Comunes de Toxicidad del National Cancer

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Institute de los Estados Unidos), que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con leucemia mielógena crónica resistentes o intolerantes al imatinib y, en particular, en aquellos con leucemia mielógena crónica en fase acelerada. Durante los dos primeros meses se deberá realizar un hemograma completo cada 2 semanas y, luego, una vez por mes o cuando esté indicado desde el punto de vista clínico. En general, la mielosupresión fue reversible y respondió bien a la interrupción temporal de Tasigna o a la reducción de la dosis.

Prolongación del intervalo QT

Los datos *in vitro* indican que el nilotinib puede prolongar la repolarización ventricular cardíaca (el intervalo QT). En el estudio de fase III que se realizó en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado («cronopromediado» significa que es el promedio de todos los valores de QTcF medidos en un período de tiempo) en el estado de equilibrio fue de 6 ms en el grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Con la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día ningún paciente presentó un QTcF absoluto superior a 480 ms ni se observaron episodios de taquicardia helicoidal (*torsade de pointes*).

En el estudio de fase II que se realizó en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib y tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 5 ms en los pacientes con LMC en fase crónica y de 8 ms en los pacientes con LMC en fase acelerada. En 4 pacientes (<1%) se observó un QTcF superior a 500 ms. En un estudio realizado en voluntarios sanos con exposiciones comparables a las de los pacientes, la variación, con respecto al valor inicial, del intervalo QTcF medio cronopromediado fue de 7 ms ($IC \pm 4$ ms) tras restar los resultados registrados con el placebo. Ningún paciente presentó un intervalo QTcF superior a 450 ms. Además, tampoco se observaron arritmias que revistiesen importancia clínica durante la realización del ensayo. En particular, no se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos. Puede producirse una prolongación clínicamente significativa del intervalo QT cuando Tasigna se administra inadecuadamente con alimentos o con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con medicamentos que se sabe que pueden prolongar dicho intervalo; por consiguiente, debe evitarse la administración simultánea con TASIGNA.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presencia de hipopotasemia o hipomagnesemia puede aumentar las probabilidades de que los pacientes padezcan prolongaciones del intervalo QT.

Tasigna debe utilizarse con cuidado en los pacientes que presenten una prolongación del intervalo QTc o corran un riesgo importante de presentarla, como son aquellos:

- **con síndrome de intervalo QT largo;**
- **con cardiopatías no controladas o importantes, tales como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho inestable o bradicardia clínicamente significativa.**

Muerte súbita

En los ensayos clínicos, se han notificado casos infrecuentes de muerte súbita (del 0,1% al 1%) en pacientes con LMC en fase crónica o acelerada resistentes o intolerantes al imatinib que estaban recibiendo Tasigna y tenían antecedentes personales de cardiopatía o factores de riesgo cardíaco importantes. Con frecuencia esos pacientes padecían otras enfermedades, además de la neoplasia maligna de fondo, o estaban recibiendo tratamiento con otros fármacos. Puede que las anomalías de la repolarización ventricular hayan sido factores contribuyentes. Según la exposición desde la comercialización (medida en años-paciente), la tasa estimada de notificación espontánea de muerte súbita es del 0,02% por año-paciente. En el estudio de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada no hubo casos de muerte súbita.

Eventos cardiovasculares

Se han notificado eventos cardiovasculares tanto en un ensayo aleatorizado de fase III con nilotinib en pacientes recién diagnosticados de LMC como durante la comercialización del producto. En dicho ensayo clínico, con una mediana de tiempo de tratamiento de 60,5 meses los eventos cardiovasculares de grado 3 o 4 registrados comprendían arteriopatía periférica oclusiva (el 1,4% y el 1,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día), cardiopatía isquémica (el 2,2% y el 6,1%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día) y eventos cerebrovasculares isquémicos (el 1,1% y el 2,2%, respectivamente, con 300 y 400 mg dos veces al día). Se indicará a los pacientes que si presentan signos o síntomas agudos de eventos cardiovasculares, deben solicitar atención médica de inmediato. Durante el tratamiento con Tasigna es preciso evaluar el estado cardiovascular de los pacientes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y vigilar y tratar activamente los factores de riesgo cardiovascular de conformidad con las directrices de referencia.

Retención de líquido

En un estudio de fase III realizado en pacientes recién diagnosticados de LMC hubo casos infrecuentes (entre el 0,1% y el 1%) de formas severas de retención de líquido que guardaban relación con el fármaco, como derrame pleural, edema pulmonar y derrame pericárdico. En las comunicaciones recibidas desde la comercialización del producto se mencionan eventos similares. Todo aumento rápido e inesperado del peso corporal deberá investigarse cuidadosamente. Si durante el tratamiento con nilotinib aparecen signos de retención de líquido severa, se evaluará la causa y se tratará al paciente en consecuencia.

Reactivación de la hepatitis B

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus después de que dichos pacientes recibieran inhibidores de la tirosina-cinasa BCR-ABL. Algunos casos relacionados con fármacos de la clase de los inhibidores de la tirosinacinasa BCR-ABL evolucionaron hacia una insuficiencia hepática aguda o una hepatitis fulminante que requirió un trasplante de hígado o tuvo un desenlace mortal.

Es necesario hacer una prueba de detección de la infección por el virus de la hepatitis B en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con nilotinib. Los pacientes que en la actualidad estén recibiendo un tratamiento con nilotinib deben someterse a una prueba de detección inicial de la infección por el virus de la hepatitis B a fin de identificar los portadores crónicos del virus. Es necesario consultar a un experto en hepatopatías y en el tratamiento de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento en los pacientes con serología positiva de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B (incluidos los pacientes con enfermedad activa) y en los pacientes que den positivo en una prueba de detección de la hepatitis B durante el tratamiento. Los portadores del virus de la hepatitis B que necesitan tratamiento con nilotinib deben ser monitorizados de cerca en busca de signos o síntomas de infección activa por el virus de la hepatitis B durante la terapia y varios meses después de haberla finalizado.

Monitorización especial de los pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Requisitos para la retirada del tratamiento

En los pacientes aptos en quienes se ha podido confirmar que expresan los típicos transcritos BCR-ABL, e13a2/b2a2 o e14a2/b3a2, puede considerarse la posibilidad de retirar el tratamiento. Es necesario que los pacientes expresen los transcritos típicos BCR-ABL para que se pueda cuantificar el nivel de expresión de la oncoproteína BCR-ABL, evaluar el grado de respuesta molecular y determinar la posible pérdida de la remisión molecular después de la retirada del tratamiento con Tasigna.

Monitorización de los pacientes que han suspendido la terapia

La monitorización de las concentraciones de transcritos BCR-ABL en los pacientes aptos para la retirada del tratamiento se hará con una prueba diagnóstica cuantitativa validada a fin de determinar el grado de respuesta con una sensibilidad de por lo menos una RM4.5. Es necesario determinar las concentraciones de transcritos BCR-ABL antes y durante el período de retirada de la terapia.

La pérdida de la RMI o la pérdida confirmada de la RM4.0 (2 determinaciones sucesivas efectuadas dejando transcurrir al menos 4 semanas entre ambas confirman dicha pérdida) desencadenará la reanudación del tratamiento en las 4 semanas siguientes al momento en que ocurrió la pérdida de la remisión. Se requiere una monitorización frecuente de las concentraciones de transcritos BCR-ABL y del hemograma completo (incluida la fórmula leucocitaria) para detectar la posible pérdida de la remisión. Los pacientes que no alcancen la RMI después de 3 meses tras la reanudación del tratamiento deben someterse a pruebas de detección de mutaciones que afectan el dominio cinásico de la proteína BCR-ABL.

Pruebas de laboratorio y vigilancia

Lípidos sanguíneos

En un estudio de fase III llevado a cabo en pacientes con LMC recién diagnosticada, el 1,1% de los pacientes tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día tenían elevaciones de grado 3 o 4 del colesterol total; sin embargo, no se observaron elevaciones de grado 3 o 4 en el grupo que recibió la dosis de 300 mg dos veces al día. Se recomienda determinar el lipidograma antes de iniciar el tratamiento con Tasigna, y evaluarlo de nuevo a los 3 y a los 6 meses de iniciar este, y luego al menos una vez por año durante el tratamiento prolongado (véase el apartado. Si es necesario administrar un inhibidor de la hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa (es decir, un hipolipidemiante), consulte el apartado INTERACCIONES antes de iniciar

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



este tratamiento, pues algunos inhibidores de la HMG-CoA reductasa se metabolizan por la vía de la CYP3A4.

Glucemia

En un estudio de fase III en pacientes con LMC recién diagnosticada, el porcentaje de ellos que presentó un aumento de la glucemia de grado 3 o 4 fue del 6,9% entre los tratados con 400 mg de nilotinib dos veces al día y del 7,2% entre los tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día. Se recomienda evaluar la glucemia antes de iniciar el tratamiento con Tasigna y vigilarla a lo largo del tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico. Si los resultados de los análisis indican que es necesario instaurar un tratamiento, el médico deberá atenerse a las normas de práctica clínica y las directrices terapéuticas locales.

Interacciones

No se debe administrar Tasigna con inhibidores potentes de la CYP3A4 ni con fármacos capaces de prolongar el intervalo QT, como los antiarrítmicos. Si fuera necesario administrar alguno de esos fármacos, se recomienda interrumpir antes el tratamiento con Tasigna, siempre que sea posible. Si no fuera posible interrumpir temporalmente dicho tratamiento, está indicado vigilar estrechamente al paciente por si se prolonga el intervalo QT.

La coadministración de Tasigna con inductores potentes de la CYP3A4 probablemente reduzca la exposición al nilotinib en grado clínicamente significativo. Por lo tanto, en los pacientes tratados con Tasigna debe optarse por la utilización simultánea de otros agentes terapéuticos con menor capacidad inductora de la CYP3A4.

Efecto de los alimentos

Los alimentos aumentan la biodisponibilidad del nilotinib.

Tasigna no debe administrarse con alimentos y debe tomarse 2 horas después de la ingestión de los mismos. No se deben tomar alimentos hasta que pase por lo menos una hora después de cada dosis. Debe evitarse siempre el consumo de jugo de pomelo (toronja) y de otros alimentos que inhiben la CYP3A4.

Disfunción hepática

La disfunción hepática ejerce un efecto limitado sobre la farmacocinética del nilotinib. En sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa, la administración de dosis únicas de nilotinib produjo, respectivamente, aumentos del

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



35%, el 35% y el 19% del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) en comparación con un grupo de sujetos cuya función hepática era normal. La $C_{máx}$ prevista del nilotinib en el estado de equilibrio aumentó un 29%, un 18% y un 22%, respectivamente. En los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con cifras de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) que fueran más de 2,5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores (o más de 5 veces mayores, si se debían a la enfermedad), o con cifras de bilirrubina total que fueran más de 1,5 veces mayores que dicho límite. El nilotinib se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática.

Lipasa sérica

Se han observado elevaciones de la lipasa sérica. Se recomienda cautela en los pacientes con antecedentes de pancreatitis. Si el aumento de la lipasa se acompaña de síntomas abdominales, es preciso interrumpir la administración del nilotinib y tomar las medidas diagnósticas pertinentes para descartar una pancreatitis.

Gastrectomía total

La biodisponibilidad del nilotinib puede disminuir en los pacientes que han sido sometidos a una gastrectomía total, los cuales deben ser objeto de un seguimiento más frecuente.

Síndrome de lisis tumoral

Se han descrito casos de SLT en pacientes tratados con Tassigna. El apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN contiene recomendaciones para vigilar la aparición de este trastorno.

Lactosa

Las cápsulas de Tassigna contienen lactosa, de modo que no se recomienda su uso en pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o malabsorción de glucosa y galactosa.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil toxicológico del nilotinib que se describe a continuación se basa en datos de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada que participaron en un ensayo aleatorizado de fase III comparativo con tratamiento activo y sin enmascaramiento, y de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes, que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. También se suministran los datos toxicológicos de dos estudios de retirada del tratamiento con Tasigna y de un estudio de fase III en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no respondían satisfactoriamente al imatinib.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada

Los datos presentados a continuación reflejan la exposición a Tasigna en un estudio aleatorizado de fase III realizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada a los que se les administró la dosis recomendada de 300 mg dos veces al día (n = 279). La duración mediana del tratamiento fue de 60,5 meses (intervalo de valores: 0,1 a 70,8 meses).

Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: exantema, prurito, cefalea, náuseas, cansancio, alopecia, mialgias y dolor en la parte alta del abdomen. La mayoría de esas reacciones adversas fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2). Con menor frecuencia ($<10\%$ y $>5\%$) se observaron estreñimiento, diarrea, piel seca, espasmos musculares, artralgias, dolor abdominal, edema periférico, vómitos y astenia; todas ellas eran de grado leve o moderado, se pudieron tratar y en general no obligaron a reducir la dosis.

Hubo derrames pleurales y derrames pericárdicos en el 2% y $<1\%$, respectivamente, de los pacientes que recibieron 300 mg de Tasigna dos veces al día, y ello con independencia de la relación causal. Se notificaron hemorragias gastrointestinales en el 3% de estos pacientes, y ello con independencia de la relación causal. La variación, con respecto al inicio, del intervalo QTcF medio cronopromediado en el estado de equilibrio fue de 6 ms con la dosis recomendada de 300 mg de nilotinib dos veces al día. En el grupo tratado con 400 mg de nilotinib dos veces al día y en el tratado con 400 mg de imatinib una vez al día, dicha variación fue, respectivamente, de 6 ms y

3 ms. En los grupos tratados con Tasigna no hubo ningún paciente que presentara un intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms durante el tratamiento y tampoco se observaron episodios de taquicardia helicoidal. En 5 pacientes (uno del grupo tratado con 300 mg dos veces al día y cuatro del grupo tratado con 400 mg dos veces al día)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se observaron aumentos del intervalo QTcF superiores a 60 ms con respecto a los valores iniciales durante el tratamiento con Tassigna.

En ninguno de los grupos terapéuticos hubo pacientes que presentaran una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) inferior al 45% durante el tratamiento. Tampoco se observó ningún caso en el que la FEVI descendiera un 15% o más con respecto al valor inicial. No se han notificado casos de muerte súbita en ninguno de los grupos terapéuticos.

Entre las reacciones adversas hematológicas que afectaron al grupo tratado con 300 mg de nilotinib dos veces al día figuraba la mielosupresión: trombocitopenia (18%), neutropenia (15%) y anemia (8%). Las reacciones adversas bioquímicas fueron: aumento de la alaninotransaminasa (24%), hiperbilirrubinemia (16%), aumento de la aspartato-transaminasa (12%), aumento de la lipasa (11%), aumento de la bilirrubina sanguínea (10%), hiperglucemia (4%), hipercolesterolemia (3%) e hipertrigliceridemia (<1%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4.

En el 10% de los pacientes hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas.

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes Los datos que se indican a continuación reflejan la exposición a Tassigna en 458 pacientes con LMC Ph+ en fase crónica (n = 321) o acelerada (n = 137) resistentes o intolerantes al menos a un tratamiento anterior, incluido el tratamiento con imatinib, que participaron en un estudio multicéntrico y sin enmascaramiento en el que recibieron la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día. Las reacciones adversas no hematológicas clasificadas como muy frecuentes ($\geq 10\%$ en la población conjunta de pacientes con LMC en fase crónica o acelerada) fueron: exantema, prurito, náuseas, cansancio, cefalea, estreñimiento, diarrea, vómitos y mialgias, casi siempre de grado leve o moderado. Se observaron con menor frecuencia alopecia, espasmos musculares, disminución del apetito, artralgias, dolor óseo, dolor abdominal, edema periférico y astenia (<10% y >5%), y fueron de grado leve o moderado (grado 1 o 2).

En menos del 1% de los pacientes tratados con Tassigna se produjeron derrames pleurales y pericárdicos, así como complicaciones relacionadas con la retención de líquido. Menos del 1% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca. Se

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



notificaron hemorragias gastrointestinales y del sistema nervioso central (SNC) en el 1% y en menos del 1% de los pacientes, respectivamente.

En este estudio se registraron intervalos QTcF superiores a 500 ms en 4 pacientes (<1%). No se observaron episodios de taquicardia helicoidal, ni pasajeros ni continuos. Las reacciones adversas hematológicas comprenden la mielosupresión: trombocitopenia (31%), neutropenia (17%) y anemia (14%). Las anomalías analíticas de grado 3 o 4 figuran en la Tabla 4. En el 16% de los pacientes en fase crónica y en el 10% de los pacientes en fase acelerada hubo que retirar el tratamiento debido a reacciones adversas. En un segundo estudio de fase III sin enmascaramiento que se llevó a cabo en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica, la mediana de la duración de la exposición fue de 23,6 meses (duración mínima de 0,2 meses, máxima de 24,6 meses).

Las reacciones adversas no hemáticas más frecuentes ($\geq 10\%$) consistieron en cefalea, náuseas, cansancio, mialgia y espasmos musculares. Los trastornos de la piel y del tejido subcutáneo más frecuentes fueron exantema (28%) y prurito (24%). Casi todas estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron con una menor frecuencia ($\geq 5\%$ y $<10\%$) estreñimiento, piel seca, dolor de extremidades, dolor en la parte superior del abdomen, alopecia, dolor abdominal, artralgia, diarrea, astenia, insomnio, foliculitis, vómito, disminución del apetito y pérdida de peso. Estas últimas reacciones fueron de intensidad leve a moderada, pudieron tratarse y generalmente no obligaron a reducir la dosis. El 14% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. No se observaron valores del intervalo QTc superiores a 500 ms en los pacientes tratados con el nilotinib.

Las reacciones adversas de grados 3 o 4 consistieron en neutrocitopenia (2%), anemia (1%), lipasa elevada (10%), ALT elevada (4%), hipofosfatemia (12%) y bilirrubina total elevada (5%).

En pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que no han logrado una respuesta molecular igual o superior a una reducción de 4,5 en escala logarítmica con un tratamiento con imatinib

Los datos que se indican a continuación proceden de un estudio aleatorizado de fase III sin enmascaramiento en el que pacientes adultos de ambos sexos con LMC Ph+ en fase crónica que habían recibido imatinib durante dos años fueron expuestos a TASIGNA (400 mg dos veces al día) o al imatinib (400 o 600 mg una vez al día) durante

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



48 meses. Los pacientes aleatorizados al grupo del imatinib recibieron la misma dosis de imatinib que estaban recibiendo antes de la aleatorización. La duración mediana de la exposición fue de 47,2 meses en el grupo de Tasigna y de 37,0 y 26,7 meses en las cohortes que recibieron 400 o 600 mg de imatinib, respectivamente.

Las reacciones adversas referidas por al menos el 20% de los pacientes del grupo de Tasigna y con mayor frecuencia que en el grupo del imatinib fueron cefalea, exantema y prurito. Una mayor proporción de pacientes en el grupo de TASIGNA que en el del imatinib refirieron eventos adversos que exigieron la retirada del tratamiento y eventos adversos que requirieron interrupciones o ajustes posológicos.

Después del tratamiento con Tasigna se notificaron con frecuencia aumentos de la bilirrubina y las transaminasas. Hasta la fecha de cierre de la base de datos de 48 meses se habían registrado tres muertes durante el tratamiento (dos en el grupo de Tasigna y una en el del imatinib). Otros tres pacientes murieron más de 28 días después de la retirada del tratamiento de estudio (uno en el grupo de Tasigna y dos en el del imatinib).

Al día 8 del tratamiento con Tasigna se observaron intervalos QTc >450 ms en 4 pacientes. No hubo pacientes con intervalos QTc >480 ms. Se registraron aumentos >30 ms en el intervalo QTc con respecto al inicio en 8 pacientes (7,9%). Ningún paciente del grupo de Tasigna tuvo prolongaciones del QTc >60 ms.

Reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas no hematológicas (excluidas las anomalías analíticas) que se notificaron, como mínimo, en un 5% de los pacientes tratados con Tasigna en cualquiera de los estudios clínicos que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas. Están clasificadas según su frecuencia y las más frecuentes figuran en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia se citan por orden decreciente de gravedad. Además, la asignación de cada reacción adversa a una categoría de frecuencia se basa en la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$) o frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). La frecuencia se basa en la más elevada que se haya registrado en cualquier grupo tratado con Tasigna en ambos estudios, usando porcentajes con una precisión de un decimal.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tabla 2 Reacciones adversas no hematológicas notificadas con mayor frecuencia (≥5% en cualquier grupo tratado con Tasigna)

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito ¹	4	4	3	0	0	0	8	<1	<1	0
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	16	22	10	2	1	<1	15	1	2	<1
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	14	21	35	<1	1	<1	20	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Estreñimiento	10	7	3	0	<1	0	12	<1	<1	0
	Muy frecuente	Diarrea	9	7	31	<1	0	3	11	2	2	<1
	Muy frecuente	Vómitos	6	9	19	0	1	0	10	<1	<1	0
	Muy frecuente	Dolor en la parte alta del abdomen	10	9	8	1	0	<1	5	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor abdominal	6	6	4	0	<1	0	6	<1	<1	<1
	Frecuente	Dispepsia	5	5	6	0	<1	0	3	0	0	0
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuente	Exantema	33	39	14	<1	3	2	28	1	2	0
	Muy frecuente	Prurito	18	16	5	<1	<1	0	24	<1	<1	0
	Muy frecuente	Alopecia	10	14	6	0	0	0	9	0	0	0

			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
	Muy frecuente	Piel seca	10	12	5	0	0	0	5	0	0	0
	Frecuente	Eritema	3	6	3	0	0	0	5	<1	<1	0

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





			LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada						LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes			
			Análisis al cabo de 60 meses						Análisis al cabo de 24 meses			
			Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 300 mg dos veces al día	Tasigna 400 mg dos veces al día	Imatinib 400 mg una vez al día	Tasigna 400 mg dos veces al día			
			TODOS LOS GRADOS (%)			GRADO 3 o 4 (%)			TODOS LOS GRADOS (%)	GRADO 3 o 4 (%)	LMC-FC Grado 3 o 4 (%)	LMC-FA Grado 3 o 4 (%)
Clase de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 279 %	N = 277 %	N = 280 %	N = 458 %	N = 458 %	N = 321 %	N = 137 %
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgias	10	12	13	<1	<1	<1	10	<1	<1	<1
	Muy frecuente	Artralgias	8	10	8	<1	0	<1	7	<1	1	0
	Frecuente	Espasmos musculares	9	9	30	0	<1	1	8	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor óseo	4	5	4	0	<1	<1	6	<1	<1	0
	Frecuente	Dolor en las extremidades	5	3	8	<1	<1	<1	5	<1	<1	<1
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Cansancio	12	11	13	0	<1	1	17	1	1	<1
	Frecuente	Astenia	9	5	9	<1	<1	0	6	0	0	0
	Frecuente	Edema periférico	5	7	18	<1	0	0	6	0	0	0

¹ También incluye el término preferido anorexia.

Los porcentajes se han redondeado al número entero correspondiente para su presentación en esta tabla. No obstante, se utilizan porcentajes con precisión de una cifra decimal para identificar los términos que aparecen con una frecuencia de al menos el 5% y clasificar los términos según las categorías de frecuencia.

Datos adicionales procedentes de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas que se enumeran en este apartado se notificaron con una frecuencia inferior al 5% en los pacientes de los ensayos clínicos de Tasigna (que sirvieron de base para definir las indicaciones enumeradas) que recibieron las dosis recomendadas (frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; infrecuentes: $> 1/1000$ a $< 1/100$; los eventos aislados se consideran de «frecuencia desconocida») (Tabla 3). En el caso de las anomalías analíticas, se incluyen también los eventos muy frecuentes ($\geq 1/10$) que no figuran en la Tabla 2. Estas reacciones adversas, que se han incluido según su importancia clínica y se han clasificado por orden decreciente de gravedad en cada categoría, proceden de dos ensayos clínicos: 1) Análisis realizado al cabo de 60 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada y 2) Análisis realizado al cabo de 24 meses en una población de pacientes con LMC Ph+ en fase crónica o acelerada, resistentes o intolerantes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes adultos

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Foliculitis, infección de las vías respiratorias altas (incluye faringitis, rinofaringitis, rinitis)
Infrecuentes:	Neumonía, bronquitis, infección de las vías urinarias, infección por el virus del herpes, candidiasis (incluye candidiasis oral), gastroenteritis
De frecuencia desconocida:	Septicemia, absceso subcutáneo, absceso anal, forúnculo, tiña del pie, reactivación de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Frecuentes:	Papiloma cutáneo
De frecuencia desconocida:	Papiloma oral, paraproteinemia
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia, eosinofilia, neutropenia febril, pancitopenia, linfocitopenia
De frecuencia desconocida:	Trombocitopenia, leucocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
De frecuencia desconocida:	Hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	
Infrecuentes:	Hipertiroidismo, hipotiroidismo
De frecuencia desconocida:	Hiperparatiroidismo secundario, tiroiditis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hipofosfatemia (incluye disminución del fósforo sanguíneo)
Frecuentes:	Desequilibrio electrolítico (incluye hipomagnesemia, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia), diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia
Infrecuentes:	Gota, deshidratación, aumento del apetito, dislipidemia
De frecuencia desconocida:	Hiperuricemia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio, ansiedad
De frecuencia desconocida:	Desorientación, estado confusional, amnesia, disforia

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, neuropatía periférica, hipoestesia, parestesias
Infrecuentes:	Hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular isquémico, accidente isquémico transitorio, infarto cerebral, migraña (jaqueca), pérdida de conciencia (incluye el síncope), temblor, trastorno de la atención, hiperestesia
De frecuencia desconocida:	Accidente cerebrovascular, estenosis de la arteria basilar, edema cerebral, neuritis óptica, letargia, disestesia, síndrome de las piernas inquietas
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemorragia ocular, edema periorbitario, prurito ocular, conjuntivitis, sequedad ocular (incluye xeroftalmia)
Infrecuentes:	Disfunción visual, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, edema palpebral, fotopsias, hiperemia (escleral, conjuntival, ocular), irritación ocular, hemorragia conjuntival
De frecuencia desconocida:	Papiledema, diplopia, fotofobia, hinchazón ocular, blefaritis, dolor ocular, coriorretinopatía, conjuntivitis alérgica, enfermedad de la superficie ocular
Trastornos del oído y el laberinto	
Frecuentes:	Vértigo
De frecuencia desconocida:	Deficiencia auditiva, dolor de oído, acúfenos
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Angina de pecho, arritmia (incluye bloqueo auriculoventricular, aleteo cardíaco, extrasístoles, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), palpitaciones, prolongación del intervalo electrocardiográfico QT
Infrecuentes:	Insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, coronariopatía, soplo cardíaco, derrame pericárdico, cianosis
De frecuencia desconocida:	Disfunción ventricular, pericarditis, disminución de la fracción de expulsión
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión arterial, crisis vasomotoras
Infrecuentes:	Crisis hipertensiva, arteriopatía oclusiva periférica, claudicación intermitente, estenosis arterial en extremidades, hematoma, arteriosclerosis
De frecuencia desconocida:	Choque hemorrágico, hipotensión arterial, trombosis, estenosis arterial periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Frecuentes:	Disnea, disnea de esfuerzo, epistaxis, tos, disfonía
Infrecuentes:	Edema pulmonar, derrame pleural, neumopatía intersticial, dolor pleurítico, pleuresía, dolor faringolaríngeo, irritación de la garganta
De frecuencia desconocida:	Hipertensión pulmonar, sibilancias, dolor bucofaringeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Pancreatitis, molestias abdominales, distensión abdominal, dispepsia, disgeusia, flatulencia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, melena, úlceras bucales, reflujo gastroesofágico, estomatitis, dolor esofágico, xerostomía, gastritis, sensibilidad dental
De frecuencia desconocida:	Úlcera gastrointestinal perforada, hemorragia retroperitoneal, hematemesis, úlcera gástrica, esofagitis ulcerosa, subileo, enterocolitis, hemorroides, hernia de hiato, rectorragia, gingivitis
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea)

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Alteración de la función hepática
Infrecuentes:	Hepatotoxicidad, hepatitis tóxica, ictericia
De frecuencia desconocida:	Colestasis, hepatomegalia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Sudores nocturnos, eccema, urticaria, hiperhidrosis, contusión, acné, dermatitis (Incluye la alérgica, la exfoliativa y la acneiforme)
Infrecuentes:	Exantema exfoliativo, erupción medicamentosa, dolor cutáneo, equimosis, tumefacción facial
De frecuencia desconocida:	Psoriasis, eritema multiforme, eritema nudoso, úlcera cutánea, síndrome de eritrodismestesia palmoplantar, petequias, fotosensibilidad, ampolla, quiste cutáneo, hiperplasia sebácea, atrofia cutánea, cambio de color de la piel, exfoliación cutánea, hiperpigmentación cutánea, hipertrofia cutánea, hiperqueratosis
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Dolor torácico osteomuscular, dolor osteomuscular, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor en fosa lumbar, debilidad muscular
Infrecuentes:	Rigidez osteomuscular, hinchazón articular
De frecuencia desconocida:	Artritis
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Infrecuentes:	Disuria, micción imperiosa, nicturia
De frecuencia desconocida:	Insuficiencia renal, hematuria, incontinencia urinaria, cromaturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Infrecuentes:	Mastodinia, ginecomastia, disfunción eréctil
De frecuencia desconocida:	Induración mamaria, menorragia, tumefacción del pezón
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes:	Pirexia, dolor torácico (incluye dolor torácico no cardíaco), dolor, malestar torácico, malestar
Infrecuentes:	Edema facial, edema de estasis, enfermedad seudogripal, escalofríos, sensación de cambio de temperatura corporal (Incluye sensación de calor, sensación de frío)
De frecuencia desconocida:	Edema localizado
Pruebas complementarias	
Muy frecuentes:	Aumento de la alanina-transaminasa, aumento de la aspartato-transaminasa, aumento de la lipasa, aumento del colesterol lipoproteínico (incluye el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y el de las lipoproteínas de alta densidad), aumento del colesterol total, aumento de los triglicéridos sanguíneos
Frecuentes:	Disminución de la hemoglobina, aumento de la amilasa sanguínea, aumento de la γ -glutamyltransferasa, aumento de la creatina-cinasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de la insulina sanguínea, pérdida de peso, aumento de peso, disminución de las globulinas
Infrecuentes:	Aumento de la lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la urea sanguínea
De frecuencia desconocida:	Aumento de la troponina, aumento de la bilirrubina no conjugada sanguínea, disminución de la insulina sanguínea, disminución del péptido C de la insulina, aumento de la hormona paratiroidea sanguínea

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías analíticas

En la Tabla 4 se presentan las anomalías clínicamente importantes o severas de los valores de laboratorio hematológicos o bioquímicos habituales.

Tabla 4 Anomalías analíticas de grado 3 o 4

	LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada			LMC Ph+, resistentes o intolerantes	
	Tasigna 300 mg dos veces al día N = 279	Tasigna 400 mg dos veces al día N = 277	Imatinib 400 mg una vez al día N = 280	Tasigna 400 mg dos veces al día LMC-FC N = 321	Tasigna 400 mg dos veces al día LMC-FA N = 137
Parámetros hematológicos					
Mielosupresión					
-Neutropenia	12%	11%	22%	31%	42%
-Trombocitopenia	10%	12%	9%	30%	42%
-Anemia	4%	5%	6%	11%	27%
Parámetros bioquímicos					
-Aumento de la creatinina	0%	0%	<1%	1%	<1%
-Aumento de la lipasa	9%	10%	4%	18%	18%
-Aumento de la SGOT (AST)	1%	3%	1%	3%	2%
-Aumento de la SGPT (ALT)	4%	9%	3%	4%	4%
-Hipofosfatemia	8%	10%	10%	17%	15%
-Aumento de la bilirrubina (total)	4%	9%	<1%	7%	9%
-Aumento de la glucosa	7%	7%	<1%	12%	6%
-Aumento del colesterol (total)	0%	1%	0%	*	*
-Aumento de los triglicéridos	0%	<1%	0	*	*

Para la presentación en esta tabla se han utilizado porcentajes con precisión de un decimal y se han redondeado al número entero correspondiente.

* Parámetro no recopilado.

Retirada del tratamiento en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que han logrado una respuesta molecular pronunciada y sostenida

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





Tras la retirada del tratamiento con Tasigna en el marco del intento de remisión exenta de tratamiento (RET) los pacientes pueden presentar síntomas osteomusculares con mayor frecuencia que antes de retirar el tratamiento, por ejemplo, mialgias, dolor en las extremidades, artralgias, dolor óseo, dolor raquídeo o dolor osteomuscular.

En un estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada ($N = 190$), se notificaron síntomas osteomusculares en el 24,7% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 16,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

En otro estudio clínico de fase II en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica que recibieron Tasigna después de un tratamiento con imatinib ($N = 126$), se notificaron síntomas osteomusculares en el 42,1% de los pacientes durante el año consecutivo a la retirada de Tasigna y en el 14,3% de los pacientes durante el año previo a la retirada.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han descrito desde la comercialización de Tasigna. Proceden de comunicaciones espontáneas de casos, de casos publicados en la literatura específica, de programas de acceso ampliado y de ensayos clínicos distintos de los realizados con miras al registro mundial del producto. Dado que se han notificado de forma voluntaria en una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de forma fidedigna su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al nilotinib (por eso se consideran «de frecuencia desconocida»). De frecuencia desconocida: síndrome de lisis tumoral, parálisis facial.

3.1.9.14. TRIUMEQ® 50 mg / 600mg / 300mg

Expediente : 20081132
Radicado : 20201151623
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Dolutegravir + 600 mg de Abacavir + 300 mg de Lamivudina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

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:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir, abacavir o lamivudina, o a cualquiera de los excipientes. Triumeq está contraindicado en combinación con dofetilida o pilsicainida.

Nuevas precauciones y advertencias

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 sarpullido con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. Clínicamente no es posible determinar si una rhs con triumeq 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:

- 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con un estado desconocido de hla-b*5701 que han tolerado previamente el abacavir.

- triumeq 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 triumeq. 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 triumeq, el diagnóstico clínico de reacción de hipersensibilidad sospechosa debe seguir siendo la base en la toma de decisiones clínicas.
- triumeq 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 triumeq 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 triumeq, para evitar reiniciar abacavir.
- después de detener el tratamiento con triumeq por razones de una rhs sospechosa, jamás debe reiniciarse triumeq 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 triumeq. 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

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) y que la reintroducción de triumeq o cualquier otro producto medicinal que contenga abacavir (por ej. Ziagen, kivexa, trizivir) 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 sarpullido, 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. 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.

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).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al administrar triumeq, particularmente en aquellos con factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática. Debe suspenderse el tratamiento con triumeq 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 citomegalovirus, infecciones generalizadas y/o focales por micobacterias y neumonía por pneumocystis jiroveci (a menudo referido como npc). 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 triumeq en pacientes co infectados con hepatitis b.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 triumeq 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 triumeq 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:

Debe advertirse a los pacientes que el tratamiento antirretroviral actual, incluyendo triumeq, no ha demostrado que prevenga el riesgo de transmisión del hiv a otros mediante contacto sexual o contaminación de la sangre. Deben continuar tomando las precauciones pertinentes.

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).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 triumeq.

Triumeq 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 tivicay 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 triumeq en pacientes que toman estos medicamentos.

Dolutegravir no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda administrar triumeq 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar triumeq 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 triumeq en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Triumeq 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: 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 tar. 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 triumeq 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
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019
- Información para prescribir versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019
- Tarjeta de alerta versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019
- Información para prescribir versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019
- Tarjeta de alerta versión GDS13 IPI13 de 06 de agosto de 2019

Modificación de dosificación

Dosis y administración

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 50 ml/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. 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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. Al tratar pacientes ancianos, 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 50 ml/min.
- **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)

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)

Nuevas 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 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:

- 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **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**. 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**,

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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. 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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**. **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).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 reacciones adversas

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina contiene dolutegravir, abacavir y lamivudina, por lo que pueden esperarse los eventos adversos asociados con estos. Para muchos de los eventos adversos enlistados, no está claro si están relacionados con la sustancia activa, el amplio rango de otros productos medicinales utilizados para el manejo de la infección por HIV, o si son resultado del proceso de la enfermedad de base.

Muchos de los eventos adversos enlistados ocurren frecuentemente (náusea, vómito, diarrea, fiebre, letargia, exantema) en pacientes con hipersensibilidad a abacavir. Por lo tanto, los pacientes con cualquiera de estos síntomas deben ser evaluados cuidadosamente buscando la presencia de esta reacción de hipersensibilidad. Si se

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ha suspendido Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en los pacientes debido a que experimentaron cualquiera de estos síntomas y se debe tomar la decisión de reiniciar abacavir, esto debe ser realizado sólo bajo supervisión médica directa.

Las reacciones adversas al fármaco de dolutegravir, abacavir o lamivudina se enlistan en las tablas que se encuentran abajo por clase de sistema orgánico MedDRA y por frecuencia. La frecuencia se define como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Datos de estudios clínicos

Los datos de seguridad clínica con Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina son limitados. Las reacciones adversas observadas con la combinación de dolutegravir más abacavir/lamivudina en un análisis de los datos agrupados en los estudios clínicos de Fase IIb a Fase IIIb, en general fueron consistentes con los perfiles de reacciones adversas de los componentes individuales dolutegravir, abacavir y lamivudina. Sin embargo, se observaron las siguientes reacciones adversas comunes emergentes con el tratamiento con la combinación, que no estaban enlistadas en la información de prescripción de ninguno de los componentes individuales:

Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia

Trastornos psiquiátricos: pesadillas y trastornos del sueño

Trastornos de metabolismo y nutrición: hipertrigliceridemia e hiperglucemia

Además, se observaron fatiga e insomnio con una frecuencia más alta con dolutegravir más abacavir/lamivudina en comparación con los componentes individuales. La categoría de frecuencia de fatiga e insomnio fue 'muy común' con la combinación (previamente 'común' con cada componente individual o con dolutegravir, respectivamente). No se observaron diferencias entre la combinación y los componentes individuales en cuanto a la severidad de ninguna reacción adversa observada.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4 Reacciones adversas asociadas con los componentes individuales de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en base a la experiencia en estudios clínicos.

Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Poco comunes: neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Poco comunes: hipersensibilidad (ver <i>Advertencias</i> y <i>Precauciones</i>), Síndrome de reconstitución inmune (ver <i>Advertencias</i> y <i>Precauciones</i>)	Comunes: hipersensibilidad al fármaco (ver <i>Advertencias</i> y <i>Precauciones</i>)	
Trastornos de metabolismo y nutrición		Comunes: anorexia	

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos psiquiátricos	Comunes: Insomnio, sueños anormales, depresión, ansiedad Poco común: Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)		
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes: cefalea Comunes: mareo	Comunes: cefalea	Comunes: cefalea
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes: náusea, diarrea Comunes: vómito, flatulencia, dolor abdominal, dolor abdominal superior, malestar abdominal	Comunes: náusea, vómito, diarrea	Comunes: náusea, vómito, dolor abdominal superior, diarrea
Trastornos hepatobiliares	Poco comunes: hepatitis		Poco comunes: aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (AST, ALT)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes: exantema, prurito		Comunes: exantema
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes: fatiga	Comunes: fiebre, letargia, fatiga	Comunes: fatiga, malestar, fiebre

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambios en las pruebas de laboratorio

Ocurrieron aumentos de la creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con dolutegravir, que se mantuvieron estables durante 96 semanas. En ING114467, se observó un cambio medio desde la basal de $12.6 \cdot \text{mol/L}$ después de 96 semanas de tratamiento. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no en los de efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competencia entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

También se han reportado aumentos aislados de la creatina fosfoquinasa (CPK), asociados principalmente con el ejercicio, con el tratamiento con dolutegravir.

Población pediátrica

No existen datos de estudios clínicos sobre los efectos de Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina en la población pediátrica. Los componentes individuales se han investigado en adolescentes de 12 a 18 años de edad.

En base a los datos limitados disponibles sobre el uso de dolutegravir como entidad única combinado con otros agentes antirretrovirales para tratar adolescentes (12 a menores de 18 años de edad), no se observaron otros tipos adicionales de reacciones adversas distintos a los observados en la población adulta.

Las preparaciones individuales de ABC y 3TC se han investigado por separado, y como tratamiento de base dual con nucleósidos, combinados con tratamiento antirretroviral para tratar pacientes pediátricos infectados con HIV sin tratamiento previo con ART y con tratamiento previo con ART (los datos disponibles sobre el uso de ABC y 3TC en niños menores de tres meses son limitados). No se han observado otros tipos de efectos indeseables más allá de los caracterizados en la población de adultos.

Datos post comercialización

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de las reacciones adversas incluidas en los datos de los estudios clínicos, se han identificado las reacciones adversas enlistadas en la Tabla 5 durante el uso post aprobación de dolutegravir, abacavir, lamivudina o DTG/ABC/3TC FDC. Se han elegido estos eventos para ser incluidos debido a una potencial conexión causal con dolutegravir, abacavir y/o lamivudina.

Tabla 5 Reacciones adversas basadas en la experiencia post comercialización

Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			Muy raros: aplasia pura de eritrocitos
Trastornos de metabolismo y nutrición		Comunes: hiperlactatemia Raros: ¹ acidosis láctica	Comunes: hiperlactatemia Raros: ¹ acidosis láctica

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema orgánico	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudina
Trastornos del sistema nervioso			Muy raros: se han reportado parestesias y neuropatía periférica, aunque la relación causal con el tratamiento es incierta
Trastornos gastrointestinales		Raros: pancreatitis, pero la relación causal con abacavir es incierta	Raros: aumentos de amilasa sérica, pancreatitis, aunque la relación causal con lamivudina es incierta
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		Comunes: exantema (sin síntomas sistémicos) Muy raros: eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica	Comunes: alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común: artralgia Poco común: mialgia		Comunes: artralgias, trastornos musculares Raros: rabdomiolisis
Investigaciones	Poco común: Aumento de peso		
Eventos post comercialización observados con DTG/ABC/3TC FDC			
Trastornos hepatobiliares	Raros: insuficiencia hepática aguda		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad:

Tanto abacavir como dolutegravir se asocian a un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (RHS), que se observaron más comúnmente con abacavir. La reacción de hipersensibilidad observada para cada uno de estos productos medicinales (descrita a continuación) comparte algunas características comunes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



como fiebre y/o exantema con otros síntomas que indican un involucramiento de múltiples órganos. El tiempo para el inicio fue típicamente 10- 14 días tanto para las reacciones asociadas con abacavir como con dolutegravir, aunque las reacciones a abacavir pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia.

Hipersensibilidad a dolutegravir:

Los síntomas han incluido exantema, hallazgos constitucionales y algunas veces disfunción orgánica, incluyendo reacciones hepáticas severas.

Hipersensibilidad a abacavir:

A continuación se enlistan los signos y síntomas de esta reacción de hipersensibilidad (RHS). Éstos se han identificado ya sea a partir de estudios clínicos o de la vigilancia posterior a la comercialización. Aquellos reportados en al menos 10% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad se encuentran en texto en negritas. Casi todos los pacientes que desarrollan reacciones de hipersensibilidad tendrán fiebre y/o exantema (comúnmente maculopapular o urticarial) como parte del síndrome, no obstante, se han presentado reacciones sin exantema o fiebre. Otros síntomas clave incluyen síntomas gastrointestinales, respiratorios o constitucionales como letargo y malestar.

Piel: Exantema (a menudo maculopapular o urticarial)

Tracto gastrointestinal: Náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, ulceración bucal

Tracto respiratorio: Disnea, tos, dolor de garganta, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, insuficiencia respiratoria
Misceláneos: Fiebre, fatiga, malestar, edema, linfadenopatía, hipotensión, conjuntivitis, anafilaxia

Neurológicos/psiquiátricos: Dolor de cabeza, parestesia

Hematológicos: Linfopenia

Hígado/páncreas: Pruebas de función hepática elevadas, insuficiencia hepática

Musculoesqueléticas: Mialgia, raras veces miolisis, artralgia, creatina fosfoquinasa elevada

Urología: Creatinina elevada, insuficiencia renal

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reiniciar abacavir después de una RHS a abacavir resulta en un rápido regreso de los síntomas en horas. Esta recurrencia de la RHS es a menudo más severa que en la presentación inicial y puede incluir hipotensión potencialmente mortal y muerte. También han ocurrido reacciones con poca frecuencia después de reiniciar abacavir en pacientes que tuvieron sólo uno de los síntomas clave de hipersensibilidad (ver arriba) antes de suspender abacavir; y en muy raras ocasiones también se han observado en pacientes que han reiniciado terapia sin síntomas precedentes de una RHS (es decir, pacientes considerados previamente tolerantes a abacavir).

Para obtener detalles del control clínico en caso de una RHS sospechosa a abacavir ver Advertencias y precauciones.

Osteonecrosis:

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, en pacientes con enfermedad avanzada por el VIH o exposición prolongada al TARC. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 aniones 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) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), al transportador de extrusión multifármacos y de toxinas (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \cdot M$) y a MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \cdot M$). 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 ($IC_{50} = 2.12 \cdot M$) y OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \cdot M$). 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.

Abacavir y lamivudina no inhibieron ni indujeron a las enzimas CYP (como CYP 3A4, 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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina es un comprimido con dosis fijas y no deberá prescribirse en pacientes que requieren ajustes de la dosis debido a medicamentos concomitantes que ocasionan interacciones. Las preparaciones por separado de Dolutegravir, Abacavir o Lamivudina, deben administrarse en los casos en los que se requiere ajustar la dosis. En estos casos, el médico debe ver la información individual del producto para estos productos medicinales.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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 interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de eventos adversos serios o la pérdida de eficacia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





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. Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día para los pacientes que toman etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados, <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> no se recomienda para los pacientes que toman etravirina sin la co administración de atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir o de lopinavir/ritonavir.
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. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 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. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz, no se recomienda la co administración de efavirenz con <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> .
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa: Nevirapina	Dolutegravir ↓	La co administración 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. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapina, no se recomienda la coadministración de nevirapina con <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</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% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó la concentración plasmática de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuye las concentraciones de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir, no se recomienda la co administración de tipranavir/ritonavir con <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> .
Inhibidor de proteasas:	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35%	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir,



Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	C_{max} ↓ C_t ↓ 49%	24%	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 ↓ C_{max} ↔ C_t ↓ 6%	↔ 4% ↔	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 ↓ C_{max} ↓ C_t ↓ 38%	↓ 22% 11%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	DRV ↔ RTV ↔	↔	
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8%	↔ ↔ ↓ 3% 8%	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
	Tenofovir AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 9% C_t ↑ 19%	↔ ↔ ↔ ↔	
Otros agentes			
Dofetilida Pilsicainida	Dofetilida ↑ Pilsicainida ↑		La co administración 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 co administración.



		La co administración 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 _t ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina, <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> no se recomienda para los pacientes que toman carbamazepina.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de San Juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos puede disminuir la concentración plasmática de dolutegravir, y no ha sido estudiada. Debe evitarse la co administración con estos inductores metabólicos. 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. Dado que la dosis recomendada de dolutegravir es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos.



		<i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> no está recomendado para pacientes que toman estos inductores metabólicos.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	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)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C24 ↓ 74%	La co administración 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 productos antiácidos que contienen cationes polivalentes.
Suplementos de calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C24 ↓ 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% C24 ↓ 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:	La co administración 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.



	Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Debido a que la dosis de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina, no se recomienda la co administración de rifampicina con <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> .
Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (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 etinil estradiol ni de norelgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos orales cuando se co administran 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 co administra 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
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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 (ver <i>Dosis y Administración</i>). Lamivudina no tiene efectos sobre la farmacocinética de trimetoprima ni sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto de la co administración 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 <i>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina</i> en sujetos con CrCl <50 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		

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solución de Sorbitol (3.2 , 10.2 g, 13.4 g)	Dosis única de lamivudina solución oral 300mg	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.
	Lamivudina:	
	AUC: ↓ 14%; 32%; 36%	
	Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	

Abreviaturas: ↑ = Aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambio significativo; AUC = área por debajo de la
curva de concentración versus tiempo; Cmax = concentración máxima observada

3.1.9.15. LIPITOR® TABLETAS 80 MG
LIPITOR® TABLETAS 40 MG
LIPITOR® TABLETAS 20 MG
LIPITOR® TABLETAS 10 MG

Expediente : 19935527 / 19919867 / 212444 / 212446
Radicado : 20201153459 / 20201153469 / 20201153477 / 20201153484
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Pfizer S.A

Composición:

- Cada tableta contiene 80 mg de Atorvastatina
- Cada tableta contiene 40 mg de Atorvastatina
- Cada tableta contiene 20 mg de Atorvastatina
- Cada tableta contiene 10 mg de Atorvastatina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las
dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad
cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad cerebro vascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol ldl en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado. Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal. Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

La atorvastatina está contraindicada en pacientes que tengan:

Hipersensibilidad a algún componente de este medicamento,

Enfermedad hepática activa, antigua o aumentos persistentes inexplicados de las transaminasas séricas, que excedan tres veces el límite superior normal (lsn),

O en quienes estén:

Embarazadas, amamantando o sean fértiles y no estén utilizando medidas anticonceptivas adecuadas. La atorvastatina solo se le debe administrar a mujeres en edad fértil, si es altamente improbable que conciban y han sido informadas de los peligros potenciales para el feto. Además, pacientes que tengan un consumo importante de alcohol.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión CDS versión 20.0 de Enero 24 de 2020

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Posología y Método de Administración.

Generales.

Antes de instituir un tratamiento con atorvastatina, se debe intentar controlar la hipercolesterolemia con dieta apropiada, ejercicio y disminución de peso en los pacientes obesos, así como tratar los problemas médicos subyacentes. Durante el tratamiento con atorvastatina, el paciente debe mantener una dieta de disminución del colesterol estándar. El rango de dosis es de 10 mg a 80 mg, una vez al día. Las dosis se pueden administrar en cualquier momento del día, con o sin alimentos. La dosis inicial y de mantenimiento se deben individualizar, de acuerdo con los niveles basales de C-LDL, el objetivo del tratamiento y la respuesta del paciente. Después del inicio y/o titulación de la atorvastatina, los niveles de lípidos deben ser analizados durante las 2 a 4 semanas siguientes, ajustando la dosis de acuerdo con los resultados.

Hipercolesterolemia Primaria e Hiperlipidemia Combinada (Mixta).

La mayoría de los pacientes se controlan con 10 mg de atorvastatina una vez al día. Una respuesta terapéutica es evidente en el lapso de 2 semanas, y la respuesta máxima se alcanza usualmente en el lapso de 4 semanas. Esta respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia Familiar Homocigota.

En un estudio de uso compasivo de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, la mayoría de los pacientes respondieron a 80 mg de atorvastatina, con más de 15% de disminución del C-LDL (18%-45%).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dislipidemias Graves en Niños.

Para pacientes de 10 años y mayores, la dosis de inicio recomendada es 10 mg de atorvastatina una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo de la terapia recomendada. Se debe hacer ajustes con intervalos de 4 semanas o más. La experiencia en pacientes pediátricos menores de 10 años de edad se deriva de estudios abiertos.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática.

Véase la sección 4.3 Contraindicaciones y la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal.

La enfermedad renal no influye sobre las concentraciones plasmáticas o la reducción de los niveles del C-LDL con la atorvastatina. Por lo tanto, no se requiere ajuste dosis.

Uso en Ancianos.

No se observaron diferencias en la seguridad, se observó eficacia en el logro de las metas de tratamiento hipolipemiante, entre los pacientes de edad avanzada y la población en general.

Uso en Combinación con Otros Compuestos Medicinales.

En los casos en los que es necesaria la co-administración de atorvastatina con ciclosporina, telaprevir o la combinación de tipranavir/ritonavir, o glecaprevir/pibrentasvir la dosis de atorvastatina no debe exceder los 10 mg.

El uso de atorvastatina no está recomendado en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina. También se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas que tienen como consecuencia una mayor concentración sistémica de atorvastatina con otros inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (lopinavir/ritonavir, saquinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, fosamprenavir, fosamprenavir/ritonavir y nelfinavir), el inhibidor

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la proteasa de la hepatitis C (VHC) (boceprevir, elbasvir/grasoprevir, simeprevir), la claritromicina, itraconazol y el letermovir. Se debe tener precaución al prescribir atorvastatina de forma concomitante y se recomienda realizar una evaluación clínica adecuada para asegurar que se emplee la menor dosis necesaria de atorvastatina

Nuevas precauciones o advertencias

**Advertencias y precauciones especiales para su uso.
Efectos Hepáticos.**

Igual que con otros agentes hipolipemiantes de clase de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, después del tratamiento con atorvastatina se han reportado elevaciones moderadas de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$). La función hepática fue monitoreada en estudios clínicos de atorvastatina previos y posteriores a su comercialización, administrada en dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg.

En el 0,7% de los pacientes que recibieron la atorvastatina en esos estudios clínicos, se presentaron elevaciones persistentes de las transaminasas séricas ($> 3 \times \text{LSN}$ en dos o más ocasiones). La incidencia de dichas anormalidades fue de 0,2%, 0,2%, 0,6% y 2,3%, para las dosis de 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg, respectivamente. Generalmente las elevaciones no estuvieron asociadas con ictericia u otros signos o síntomas clínicos. Cuando se redujo la dosis de atorvastatina, o se interrumpió o discontinuó el tratamiento con el fármaco, las concentraciones de las transaminasas volvieron a los niveles pretratamiento. La mayoría de los pacientes continuaron el tratamiento con una dosis menor de atorvastatina, sin secuelas.

Antes de iniciar el tratamiento y después en forma periódica, se deben efectuar exámenes de función hepática. A los pacientes que presenten cualquier signo o síntoma que sugiera un daño hepático, se les deben practicar exámenes de función hepática. Los pacientes que presenten niveles elevados de transaminasas deben ser monitoreados hasta que la(s) anormalidad(es) se resuelva(n). Si persiste la elevación de ALAT o la ASAT $> 3 \times \text{LSN}$, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con atorvastatina. La atorvastatina puede causar un aumento en las transaminasas. La atorvastatina se debe emplear con precaución en pacientes que consuman cantidades sustanciales de alcohol y/o tengan una historia de enfermedad hepática. La enfermedad hepática activa o las elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de la atorvastatina.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos Musculoesqueléticos.

Se ha reportado mialgia en pacientes tratados con atorvastatina. La miopatía, definida como dolor o debilidad muscular, en conjunto con un incremento en los valores de la creatinina fosfoquinasa (CPK) en $> 10 \times \text{LSN}$, debe ser tomada en cuenta en cualquier paciente con mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular, y/o elevación marcada de la CPK. Los pacientes deben ser advertidos de que deben reportar inmediatamente cualquier aparición de dolor, hipersensibilidad o debilidad muscular inexplicados, especialmente si están acompañados por malestar general o fiebre. El tratamiento con atorvastatina se debe discontinuar si se presentan niveles marcadamente elevados de la CPK o si se diagnostica, o se sospecha una miopatía. El riesgo de una miopatía aumenta con la administración concurrente de medicamentos que incrementen la concentración sistémica de atorvastatina. Muchos de estos fármacos inhiben el metabolismo del citocromo P450-3A4 (CYP 3A4), y/o el transporte de fármacos. CYP-3A4 es la principal isoenzima hepática involucrada en la biotransformación de la atorvastatina. Los médicos que consideren la posibilidad de un tratamiento combinado con atorvastatina y derivados del ácido fíbrico, eritromicina, fármacos inmunosupresores, antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa VIH/VHC, inhibidores de la NS5A/NS5B del VCH, letermovir, o dosis de modificación de lípidos de niacina, deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos potenciales y vigilar estrechamente a los pacientes para determinar la posible presencia de signos y síntomas de dolor, hipersensibilidad anormal o debilidad muscular, especialmente durante los meses iniciales de tratamiento y durante cualquier periodo de ajuste incremental de la dosis de cualquiera de los fármacos. Por lo tanto, dosis bajas de inicio y mantenimiento de atorvastatina también deben considerarse cuando se toma concomitante con los fármacos anteriormente mencionados. No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por lo tanto se aconseja la suspensión temporal de la atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico. En estas situaciones se deberían considerar determinaciones periódicas de la CPK, aunque no hay seguridad de que con dicho monitoreo se vaya a prevenir la aparición de miopatía severa. La atorvastatina puede causar un aumento de la CPK.

Al igual que para otros fármacos de esta clase, se han reportado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, secundaria a mioglobulinuria. Los antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes necesitan una vigilancia más estrecha de los

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efectos en el músculo esquelético. El tratamiento con atorvastatina debe ser suspendido temporalmente o discontinuado, en cualquier paciente con una afección aguda seria que sugiera una miopatía o implique un factor de riesgo que predisponga al desarrollo de insuficiencia renal secundaria a la rabdomiólisis (por ejemplo, infección aguda severa, hipotensión, cirugía mayor, trauma, trastornos metabólicos, endocrinos y electrolíticos severos y convulsiones incontroladas).

Se debe prescribir atorvastatina con precaución en pacientes con factores predisponentes para la rabdomiólisis. Se debe medir el nivel de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas en las siguientes situaciones:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios.
- Historial previo de toxicidad muscular con una estatina o fibrato.
- Historial previo de enfermedad hepática y / o dónde se consumen cantidades sustanciales de alcohol.
- En personas de edad avanzada (edad > 70 años), se debe considerar la necesidad de dicha medición, de acuerdo con la presencia de otros factores predisponentes para la rabdomiólisis.
- Situaciones en las que puede ocurrir un aumento de los niveles plasmáticos, como las interacciones y poblaciones especiales incluyendo subpoblaciones genéticas.

Accidente Cerebrovascular Hemorrágico.

Un análisis *post-hoc* de un estudio clínico en 4.731 pacientes sin enfermedad cardíaca coronaria (ECC), que tuvieron un accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT) en los seis meses previos, y se inició 80 mg de atorvastatina, mostró una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico en el grupo atorvastatina 80 mg, en comparación con placebo (55 atorvastatina vs. 33 placebo). En los pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico al ingresar, hubo aparentemente un mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico recurrente (7 atorvastatina vs. 2 placebo). Sin embargo, en los pacientes tratados con atorvastatina 80 mg hubo menos accidentes cerebrovasculares de cualquier tipo (265 vs. 311) y menos eventos de ECC (123 vs. 204).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función Endocrina.

Se han reportado aumentos en las concentraciones de hemoglobina A1c (HbA1c) y de glucosa sérica en ayunas con inhibidores de la reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA), incluida atorvastatina. Sin embargo, el riesgo de hiperglucemia se compensa por la reducción del riesgo vascular con estatinas.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

El riesgo de miopatía durante el tratamiento con medicamentos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, aumenta con la administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibrótico, niacina en dosis modificadoras de lípidos o inhibidores del transportador del CYP 3A4 (por ejemplo, eritromicina y antimicóticos azólicos).

Inhibidores del CYP 3A4.

La atorvastatina es metabolizada por el CYP 3A4. La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores del CYP 3A4 puede resultar en aumentos de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. La magnitud de la interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre el CYP 3A4.

Eritromicina/Claritromicina: La coadministración de atorvastatina con eritromicina (500 mg cuatro veces al día) o claritromicina (500 mg dos veces al día), inhibidores conocidos del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Inhibidores de proteasa: La administración conjunta de atorvastatina con inhibidores de proteasa, conocidos inhibidores del citocromo 3A4, se asoció con concentraciones plasmáticas de atorvastatina aumentadas.

Clorhidrato de diltiazem: La coadministración de atorvastatina (40 mg) con diltiazem (240 mg) se asoció con concentraciones plasmáticas más altas de atorvastatina.

Cimetidina: Se condujo un estudio de interacción de atorvastatina con cimetidina, y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Itraconazol: La administración concomitante de atorvastatina (20 a 40 mg) con itraconazol (200 mg) fue asociada con un incremento en el área bajo la curva (ABC) de atorvastatina.

Jugo de toronja: Contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y pueden producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con consumo excesivo de este jugo (>1,2 L/día).

Inhibidores de transportadores.

La atorvastatina es un sustrato de los transportadores hepáticos.

La administración concomitante de atorvastatina 10 mg y ciclosporina 5.2 mg/kg/día resultó en un incremento en la exposición a la atorvastatina (relación de ABC: 8). La ciclosporina es un inhibidor del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, proteína de resistencia a múltiples medicamentos 1 (MDR1), y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés), así como del CYP3A4, de esta manera este incrementa su exposición a la atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. No exceder los 10 mg de atorvastatina por día.

La administración concomitante de atorvastatina 20 mg y letermovir 480 mg diariamente, resultó en un incremento en la exposición a atorvastatina (relación de ABC; 3.29). Letermovir inhibe los transportadores de eflujo P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 y el transportador hepático OATP1B1/1B3, de esta manera incrementa la exposición a la atorvastatina. No exceder 20 mg de atorvastatina diariamente.

La magnitud de las interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A y OATP1B1 / 1B3 en medicamentos administrados conjuntamente puede ser diferente cuando letermovir se administra junto con ciclosporina. No se recomienda el uso de atorvastatina en pacientes que toman letermovir coadministrado con ciclosporina.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de OATP1B1, OATP1B3, MDR1 y BCRP, de esta manera estos incrementan la exposición a la Atorvastatina. Use con precaución y en la menor dosis necesaria.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inductores del CYP 3A4.

La administración concomitante de atorvastatina con inductores del CYP 3A4 (p.ej. efavirenz, rifampicina), puede resultar en disminuciones variables en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción dual de la rifampicina, (inducción del CYP3A4 e inhibición del transportador de captación por el hepatocito OATP1B1), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la demora de la administración de la atorvastatina después de la administración de la rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Antiácidos: La coadministración de atorvastatina con una suspensión antiácida oral, conteniendo hidróxidos de magnesio y aluminio, disminuyó las concentraciones plasmáticas de la atorvastatina en (relación ABC; 0.66) sin embargo, la reducción del colesterol LDL no se alteró.

Antipirina: Dado que la atorvastatina no afecta la farmacocinética de la antipirina, no se esperan interacciones con otros fármacos que son metabolizados por las mismas isoenzimas del citocromo.

Colestipol: Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina fueron más bajas (relación de concentración: 0.74), cuando se administró el colestipol con la atorvastatina. Sin embargo, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se coadministraron la atorvastatina y el colestipol, que cuando se administró cada fármaco solo.

Digoxina: Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas de digoxina en estado de equilibrio no resultaron afectadas. Sin embargo, las concentraciones de digoxina aumentaron (relación ABC: 1.15), después de su administración con 80 mg de atorvastatina al día. Los pacientes que estén tomando digoxina, deben ser monitoreados apropiadamente.

Azitromicina: La administración conjunta de atorvastatina (10 mg una vez al día) con azitromicina (500 mg una vez al día), no produjo alteración de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticonceptivos Orales: La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos que contienen noretindrona y etinilestradiol, aumentó el área bajo la curva de concentración vs. Tiempo (ABC) de la noretindrona (relación de ABC: 1.28) y del etinilestradiol (relación ABC: 1.19). Estos aumentos se deben tener en cuenta, cuando se seleccione un anticonceptivo oral para una mujer que esté tomando atorvastatina.

Warfarina: Se realizó un estudio de interacción de atorvastatina con warfarina y no se evidenciaron interacciones clínicamente significativas.

Colchicina: Aunque no se han conducido estudios de interacción con atorvastatina y colchicina, se han reportado casos de miopatía con atorvastatina coadministrada con colchicina y deberá tenerse precaución cuando se prescribe atorvastatina con colchicina.

Amlodipino: En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de atorvastatina 80 mg con amlodipino 10 mg resultó en un aumento en la exposición a atorvastatina (relación ABC: 1.18), lo cual no fue clínicamente significativo.

Ácido fusídico: Aunque no se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y ácido fusídico, existe un mayor riesgo de rabdomiólisis en pacientes que reciben una combinación de estatinas, incluyendo atorvastatina, y ácido fusídico. El mecanismo de esta interacción no se conoce. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas durante toda la duración del tratamiento de ácido fusídico. El tratamiento con estatinas puede ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico.

En circunstancias excepcionales, cuando se necesita ácido fusídico sistémico prolongado, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la necesidad de la administración concomitante de atorvastatina y ácido fusídico sólo debe considerarse en un análisis caso a caso y bajo estrecha supervisión médica. El paciente debe ser informado de acudir inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Otros Tratamientos Concomitantes: En estudios clínicos, la atorvastatina ha sido utilizada concomitantemente con agentes antihipertensivos y tratamiento de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reemplazo estrogénico, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas. No se han efectuado estudios de interacción con agentes específicos.

En cuanto a la información para prescribir versión cds versión 20.0 de enero 24 de 2020 se deberá ajustar las indicaciones a las aprobadas en el registro sanitario y se le recuerda lo siguiente:

La Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

En el caso de interés de modificación de indicaciones deberá surtir el trámite correspondiente.

3.1.9.16. STOCRIN® 600 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19934317
Radicado : 20201153979

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 01/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición: Cada comprimido contiene 600 mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el vih-1

Contraindicaciones:

Stocrin® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

Stocrin® no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil , porque la competencia por el cyp3a4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos medicamentos y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. Arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

El uso concomitante de stocrin con elbasvir / grazoprevir está contraindicado debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de cyp3a4 por efavirenz y se espera que resulte en la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir / grazoprevir.

Stocrin® no debe ser administrado concomitantemente con dosis estándar de voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática de voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática de efavirenz.

Hierba de san juan (hypericum perforatum): los pacientes en tratamiento con efavirenz no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la hierba de san juan (hypericum perforatum) ya que se puede esperar que esto resulte en concentraciones reducidas en plasma de efavirenz. Este efecto es debido a una inducción del cyp3a4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Efavirenz no debe ser utilizado como único agente para tratar al VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. Cuando se prescriben medicamentos concomitantemente con efavirenz, se recomienda a los médicos consultar la circular del producto del fabricante correspondiente. Si cualquier medicamento antirretroviral en un régimen de combinación es interrumpido debido a sospecha de intolerancia, se debe considerar seriamente la discontinuación simultánea de todos los medicamentos antirretrovirales. Los medicamentos antirretrovirales deben reiniciarse al mismo tiempo una vez que se resuelvan los síntomas de la intolerancia. No se aconseja la monoterapia intermitente y la reintroducción secuencial de agentes antirretrovirales debido al aumento del potencial para la selección de virus mutantes resistentes a los medicamentos. No se recomienda la coadministración de efavirenz en combinación con productos que contienen efavirenz (p.ej. Atripla), a menos que se necesite para ajuste de dosis (p. Ej, con rifampicina). Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con efavirenz; por lo tanto, debería evitarse el embarazo en las mujeres que reciben efavirenz. Se recomienda emplear métodos anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (ej. Anticonceptivos orales u otros hormonales).

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión 042020
- Información para prescribir versión 042020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Inserto versión 042020**
- **Información para prescribir versión 042020**

Nueva dosificación

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y administración

Adultos: La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor análogo nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. STOCRIN® puede tomarse con o sin las comidas, tal como se desee.

Con el propósito de mejorar la tolerancia de los efectos colaterales del sistema nervioso, se recomienda la dosificación a la hora de dormir durante las primeras dos a cuatro semanas de la terapia y en pacientes que continúan experimentando estos síntomas.

Terapia Antirretroviral Concomitante: STOCRIN® debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales

Adolescentes y Niños (17 años y menores): La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o INTR es de 600mg una vez al día para pacientes de 17 años o menores. Debido a la disponibilidad del mercado de tabletas de 600 mg solamente, este medicamento se puede administrar a niños ≥ 3 años de edad y que pesen más de 40 kg. Como la única dosis disponible es de 600 mg, el medicamento no se puede administrar a niños que pesen menos de 40 kg. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® solamente deben ser administrados a niños que son capaces de deglutirlos adecuadamente. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® pueden ser tomados con o sin los alimentos, tal como se desee. STOCRIN® Comprimidos recubiertos no ha sido estudiado adecuadamente en niños menores de 3 años o en niños que pesen meno

Nuevas precauciones o advertencias

Precauciones

STOCRIN® no debe ser utilizado como único agente para tratar al VIH o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando.

Cuando se prescriben medicamentos concomitantemente con STOCRIN®, se recomienda a los médicos consultar la circular del producto del fabricante correspondiente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si cualquier medicamento antirretroviral en un régimen de combinación es interrumpido debido a sospecha de intolerancia, se debe considerar seriamente la discontinuación simultánea de todos los medicamentos antirretrovirales. Los medicamentos antirretrovirales deben reiniciarse al mismo tiempo una vez que se resuelvan los síntomas de la intolerancia. No se aconseja la monoterapia intermitente y la reintroducción secuencial de agentes antirretrovirales debido al aumento del potencial para la selección de virus mutantes resistentes a los medicamentos.

No se recomienda la coadministración de STOCRIN® en combinación con productos que contienen efavirenz (p.ej. ATRIPLA), a menos que se necesite para ajuste de dosis (p. ej, con rifampicina).

Se han observado malformaciones en fetos de animales tratados con efavirenz; por lo tanto, debería evitarse el embarazo en las mujeres que reciben STOCRIN®. Se recomienda emplear métodos anticonceptivos de barrera en combinación con otros métodos anticonceptivos (ej. anticonceptivos orales u otros hormonales).

Interacciones Farmacológicas: Las concentraciones en plasma de efavirenz pueden ser alteradas por sustratos, inhibidores o inductores del CYP3A4. Igualmente, efavirenz puede alterar las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados por el CYP3A4 o CYP2B6. El principal efecto de efavirenz en el estado estacionario es la inducción de CYP3A4 y CYP2B6. Sin embargo, efavirenz ha demostrado efectos inhibitorios del CYP3A4 in vitro; por tanto, existe un potencial teórico de que se incrementen temporalmente los niveles del medicamento por agentes metabolizados por el CYP3A4.

Prolongación del Intervalo QTc: Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere las alternativas a STOCRIN cuando se coadministra con un fármaco con un riesgo conocido de Torsade de Pointes o cuando se administra a pacientes con mayor riesgo de Torsade de Pointes.

Erupción Cutánea: Se ha reportado erupción cutánea leve a moderada en los estudios clínicos con STOCRIN® que usualmente se resuelve aún cuando se continúe la terapia.

Antihistamínicos y/o corticosteroides apropiados pueden mejorar la tolerancia y acelerar la resolución de la erupción.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupciones severas asociadas con ampollas, descamación húmeda o ulceración han sido reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con STOCRIN®. La incidencia de eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson fue del 0.14%. STOCRIN® debería ser descontinuado en pacientes que desarrollan erupciones severas asociadas con formación de ampollas, descamación, compromiso de las mucosas o fiebre. No se recomienda Efavirenz para pacientes que han tenido una reacción cutánea que ha puesto en peligro sus vidas (p.ej., Síndrome de Stevens-Johnson). Si la terapia con STOCRIN® se discontinúa, debería considerarse también interrumpir la terapia con los otros agentes antirretrovirales para evitar el desarrollo de virus resistentes a los medicamentos.

Se reportaron erupciones en 59 de 182 niños (32%) tratados con STOCRIN® en tres estudios clínicos para una mediana de 123 semanas. La erupción cutánea fue severa en 6 pacientes. La mediana del tiempo de inicio de erupción cutánea en los pacientes pediátricos fue de 27 días (rango de 3-1504 días). Puede considerarse profilaxis con antihistamínicos apropiados previo al inicio de la terapia con STOCRIN® en niños.

Síntomas psiquiátricos: Se han reportado experiencias adversas psiquiátricas en pacientes tratados con efavirenz. Pacientes con historia de desórdenes psiquiátricos parecen tener mayor riesgo para estas experiencias adversas psiquiátricas serias. También ha habido reportes postmercado de muertes por suicidio, alucinaciones, comportamiento psicótico y catatonia, aunque no es posible determinar a partir de estos reportes una relación causal con el uso de efavirenz. Se debería recomendar a los pacientes que en caso de presentar estos síntomas deben contactar inmediatamente a su médico para establecer si dichos síntomas están relacionados con el uso de efavirenz y de ser así, determinar si el riesgo de continuar la terapia es mayor que el beneficio.

Síntomas del Sistema Nervioso: En estudios clínicos se han reportado frecuentemente efectos colaterales que incluyen, pero no se limitan a síntomas de mareo, insomnio, somnolencia, alteración en la concentración y sueños anormales en pacientes tomando efavirenz 600 mg diariamente. Los síntomas del sistema nervioso inician usualmente durante el primero o segundo día del tratamiento y usualmente se resuelven después de las primeras dos a cuatro semanas. Se debería informar a los pacientes que si ocurren, estos síntomas comunes típicamente mejorarán con la terapia continua y no predicen el inicio de cualquiera de los otros síntomas psiquiátricos menos frecuentes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La neurotoxicidad de inicio tardío, que incluye ataxia y encefalopatía (alteración de la conciencia, confusión, enlentecimiento psicomotor, psicosis, delirio), puede ocurrir meses o años después de comenzar la terapia con efavirenz.

Se han producido algunos eventos de neurotoxicidad de inicio tardío en pacientes con polimorfismos genéticos CYP2B6, que se asocian con niveles elevados de efavirenz a pesar de la dosificación estándar de STOCRIN. Los pacientes que presentan signos y síntomas de experiencias adversas neurológicas graves deben evaluarse de inmediato para evaluar la posibilidad de que estos eventos puedan estar relacionados con el uso de efavirenz y si se justifica la interrupción de STOCRIN. Convulsiones: raramente se han observado convulsiones en pacientes adultos y pediátricos que reciben efavirenz, generalmente en presencia de historia médica conocida de convulsiones. Los pacientes que están recibiendo terapia concomitante con medicamentos anticonvulsivantes metabolizados primariamente en el hígado, como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital pueden requerir monitoreo periódico de los niveles plasmáticos. En un estudio de interacción con otros medicamentos, las concentraciones plasmáticas de carbamazepina fueron disminuidas cuando la carbamazepina fue co-administrada con efavirenz. Se debe mantener precaución en cualquier paciente con historia de convulsiones.

Efecto con el alimento: la administración de STOCRIN® con el alimento puede incrementar la exposición de efavirenz y puede llevar a cabo un incremento en la frecuencia de efectos indeseables. Se puede considerar la toma de STOCRIN® con el estómago vacío, preferiblemente a la hora de acostarse.

Síndrome de reconstitución inmune: el síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia de combinación antiretroviral (CART por sus siglas en inglés), incluyendo STOCRIN®. Durante la fase inicial del tratamiento, un paciente cuyo sistema inmunológico responde a CART puede desencadenar una respuesta antiinflamatoria a las infecciones oportunistas indolentes o residuales, las cuales pueden necesitar evaluaciones adicionales y tratamiento.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también han sido reportados para ocurrir en el escenario de reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo reportado para el inicio es más variable, y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales: Efavirenz no está recomendado para pacientes con falla hepática moderada o severa debido a resultados insuficientes para determinar si es necesario un ajuste de dosis. Debido al extenso metabolismo de efavirenz mediado por la enzima citocromo P450 y la experiencia clínica limitada en pacientes con enfermedad hepática crónica, se recomienda mantener precaución en la administración de STOCRIN® en pacientes con enfermedad hepática.

Los pacientes con hepatitis crónica B ó C tratados en combinación con una terapia antirretroviral tienen un mayor riesgo de presentar eventos adversos hepáticos severos y potencialmente fatales. Algunos de los reportes post-mercadeo de falla hepática ocurrieron en pacientes sin falla hepática pre-existente u otro factor de riesgo identificable. El monitoreo de la enzima hepática debería ser considerado en pacientes con disfunción hepática preexistente u otros factores de riesgo.

La farmacocinética de efavirenz no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, menos del 1% de la dosis de efavirenz es excretada sin cambios en la orina, por lo que el impacto de alteración renal sobre la eliminación de efavirenz debería ser mínimo.

No hay experiencia de uso en pacientes con falla renal severa, es recomendado realizar un monitoreo cercano de seguridad en este tipo de pacientes.

Enzimas Hepáticas: En pacientes con sospecha o historia conocida de infección por Hepatitis B o C y en pacientes tratados con otros medicamentos asociados con toxicidad hepática, se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas. En pacientes con elevaciones persistentes de la transaminasas séricas más de 5 veces sobre el límite superior normal, el beneficio de la terapia continuada con STOCRIN® requiere ser evaluado contra el riesgo desconocido de toxicidad hepática significativa.

Osteonecrosis: Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (CART), aunque se considera que la etiología de esta patología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.17. CYMBALTA 30 MG
CYMBALTA 60 MG**

Expediente : 19951544 / 19951543
Radicado : 20201149294 / 20201149300
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

- Cada cápsula con granulos con recubrimiento entérico contiene 30 mg de Duloxetina
- Cada cápsula con granulos con recubrimiento entérico contiene 60 mg de Duloxetina

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético, manejo del desorden de ansiedad generalizada y tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (imao)

El uso de imaos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos con cymbalta® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con cymbalta® está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de cymbalta® dentro de los 14 días luego de haber detenido un imao que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Iniciar tratamiento con cymbalta® en pacientes que están siendo tratados con imaos tales como linezolida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico

Menores de 18 años de edad.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Pensamientos y conductas suicidas en adolescentes y adultos jóvenes

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

A) que la indicación sea hecha por médicos que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

B) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

C) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (mdd), adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo podría persistir hasta que ocurran remisiones de importancia. Se sabe que el suicidio es un riesgo de la depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronóstico del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la emergencia de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo de fármacos antidepresivos (isrs y otros) mostraron que estos fármacos elevan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor (mdd) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no demostraron un incremento en el riesgo de la tendencia al suicidio con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años, mientras que hubo una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en niños y adolescentes que sufren mdd, trastorno obsesivo compulsivo (toc), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en adultos con mdd u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del mdd. El riesgo de las diferencias (fármaco vs. Placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro del grupo etario y entre las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia fármaco - placebo en el número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) son presentadas en la tabla 3.

No se reportaron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo, sin embargo, suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco respecto al suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia al suicidio se extiende a su uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, hay evidencia importante en los ensayos de mantenimiento controlados por placebo en adultos con depresión respecto a que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados muy de cerca para estar atentos al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de la terapia con el fármaco, o cuando haya ajustes en la dosis, ya sea un incremento o una reducción.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un vínculo entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas pueden ser considerados precursores de comportamientos suicidas emergentes.

Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, el medicamento debe ser reducido gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas

Las familias y los responsables del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben estar prevenidos sobre la necesidad de monitorear a los pacientes y estar atentos ante la emergencia de síntomas como agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los demás síntomas antes descritos, así como la aparición de la tendencia al suicidio, y reportarlos de inmediato a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los responsables del cuidado de los pacientes. Las prescripciones entregadas de cymbalta® deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

La seguridad y eficacia de cymbalta® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario.

Observación de pacientes para la identificación del trastorno bipolar

Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descritos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar, y depresión. Se debe tomar en cuenta que cymbalta® no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

Hepatotoxicidad

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con cymbalta®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar cymbalta® en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasa. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

Cymbalta® aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en los ensayos clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación de un 0.3% (92/34,756) de pacientes tratados con cymbalta®. En la mayoría de pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En los ensayos en adultos, controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales alt en el punto de inicio, se produjo un incremento de alt de más de 3 veces el límite superior normal en 1.25% (144/11,496) de los pacientes tratados con cymbalta® en comparación con un 0.45% (39/8716) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de alt y ast de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ya que es posible que cymbalta® y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que cymbalta® agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, cymbalta® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Hipotensión ortostática, caídas y síncope

Se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope con dosis terapéuticas de cymbalta®. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia, pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con cymbalta®, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con cymbalta® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar relacionado con la presencia de disminución ortostática de la tensión arterial. El riesgo de disminución de la tensión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del cyp1a2 y en pacientes que toman cymbalta® en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar cymbalta® en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con cymbalta®

El riesgo de caída también pareció ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas y pareció aumentar constantemente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener un mayor riesgo subyacente a caídas debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como el uso de múltiples medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones

Síndrome serotoninérgico

Se ha reportado desarrollo de síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida con el uso de irsn e isrs, incluyendo el tratamiento solo con cymbalta®, pero principalmente con el uso combinado de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de san juan) y con fármacos que dificultan el metabolismo de la

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotonina (particularmente imao, ambos aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como la linezolida y el azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, delirium, y coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, tensión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. Ej., temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de cymbalta® con imaos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado cymbalta® tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con imaos tales como linezolida o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionan información sobre la vía de administración incluyen administración intravenosa en un rango de dosis que va de 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como tabletas orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podrían haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un imao tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando cymbalta®. Cymbalta® debe ser discontinuado antes de iniciar el tratamiento con el imao

Si el uso concomitante de cymbalta® con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y hierba de san juan está clínicamente garantizado, entonces los pacientes deben ser advertidos del potencial riesgo incrementado para síndrome serotoninérgico, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis. El tratamiento con cymbalta® y cualquier agente serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso ocurriesen los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

Sangrado anormal

Los isrs e irsn, incluyendo cymbalta® pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroides, warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios de hemorragia relacionados al

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso de isrs e irsn van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas al uso concomitante de cymbalta® y aines, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Reacciones dermatológicas severas

Durante el tratamiento con cymbalta® pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome stevens-johnson (sjs, por sus siglas en inglés). El índice de reporte de sjs asociado al uso de cymbalta® excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.

Se debe discontinuar el uso de cymbalta® ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificado otra etiología.

Discontinuación del tratamiento con cymbalta®

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman cymbalta®. Luego de su discontinuación abrupta o reducción gradual en adultos en ensayos clínicos controlados por placebo, ocurrieron los siguientes síntomas en un 1% de pacientes o más y a un índice significativamente mayor en pacientes tratados con cymbalta® en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros isrs e irsn (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), han habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estos fármacos, especialmente cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (p.ej., parestesias tales como sensación de shocks eléctricos), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos.

Los pacientes deben ser monitoreados ante estos síntomas al discontinuar el tratamiento con cymbalta®. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriesen síntomas intolerables luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero a un índice más gradual

Activación de manía/hipomanía

En los ensayos controlados por placebo en adultos entre pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0.1% (4/3779) de pacientes tratados con cymbalta® y un 0.04% (1/2536) de pacientes tratados con placebo. No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de ensayos controlados por placebo para pacientes con dolor neuropático periférico de origen diabético, trastorno de ansiedad generalizada, fibromialgia, o dolor musculoesquelético crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos comercializados efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, cymbalta® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Glaucoma de ángulo estrecho

La dilatación de las pupilas, que se produce tras el uso de muchos medicamentos antidepresivos incluyendo cymbalta®, puede desencadenar un ataque de ángulo estrecho en un paciente con ángulo estrecho anatómico que no tiene una iridectomía patente.

Convulsiones

Cymbalta® no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con un trastorno de convulsiones, y dichos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos. En ensayos clínicos controlados por placebo en adultos, las convulsiones ocurrieron en un 0,02% (3/12.722) de pacientes tratados con cymbalta® y un 0,01% (1/9513) de pacientes tratados con placebo. Cymbalta® debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos sobre la tensión arterial

En ensayos clínicos en adultos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con cymbalta® estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm hg para la tensión arterial sistólica y 0.8 mm hg para la tensión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0.6 mm hg en la sistólica y 0.3 mm hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de cymbalta® sobre varios parámetros,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la tensión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y los aumentos de la tensión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm hg (sístole) y 4.5 a 7 mm hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión CDS05SEP2018 PTC v 2.0 (13Feb20)

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Nueva dosificación

Posología y modo de administración

Ingerir la cápsula de CYMBALTA® entera. No masticar o triturar. No abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. CYMBALTA® puede ser administrado independientemente de los alimentos. Si olvidó tomar una dosis de CYMBALTA®, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de CYMBALTA® a la vez.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis para el Tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor

Administrar CYMBALTA® en una dosis total de hasta 60 mg/día (ya sea una vez al día o 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Dosis para el Tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizada

Adultos - Para la mayoría de los pacientes, iniciar con CYMBALTA® 60 mg una vez al día. Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día.

Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de seguir el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento.

Pacientes de edad avanzada – Iniciar CYMBALTA® con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un aumento a la dosis óptima de 60 mg. Posteriormente los pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día.

Niños y Adolescentes (7 a 17 años de edad) – Iniciar CYMBALTA® con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un aumento a 60 mg. El rango de dosis recomendado es de 30 a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg al día. No se ha evaluado la seguridad de las dosis mayores de 120 mg/día.

Dosis para el Tratamiento de Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético

Administrar CYMBALTA® 60 mg una vez al día. No hay evidencia de que las dosis superiores a 60 mg ofrezcan beneficios adicionales significativos y que la dosis más alta sea menos tolerada. Se puede considerar una dosis inicial menor en el caso de pacientes para quienes la tolerabilidad es un tema de preocupación.

Puesto que con frecuencia la diabetes se complica con enfermedades renales, considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal

Dosis para el tratamiento de Fibromialgia

Administrar CYMBALTA® 60 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No existe evidencia, sin embargo, de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales, aún en pacientes que no responden a las dosis de 60 mg. Las dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas.

Dosis en Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática – Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Insuficiencia renal severa – Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, Tasa de Filtración Glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) < 30 mL/min.

Discontinuación de CYMBALTA®

Reacciones adversas tras la discontinuación abrupta o gradual de CYMBALTA® incluyen: mareos, dolor de cabeza, náusea, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insomnio, ansiedad, hiperhidrosis, y fatiga. Se recomienda una reducción gradual en la dosificación en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible.

Paciente que Cambia Desde o Hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO) que Intenta Tratar un Desorden Psiquiátrico

Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuación de un IMAO que intenta tratar un Desorden Psiquiátrico y el inicio de la terapia con CYMBALTA®. En cambio, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de CYMBALTA® antes de comenzar a tomar un IMAO que intenta tratar un Desorden Psiquiátrico.

Uso de CYMBALTA® con Otros IMAOs Tales como Linezolida o Azul de Metileno

No inicie tratamiento con CYMBALTA® en aquellos pacientes que están siendo tratados con linezolida o azul de metileno intravenoso porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Deben considerarse otras intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica.

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo CYMBALTA® podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces CYMBALTA® deberá suspenderse rápidamente para que la linezolida o el azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome serotoninérgico por 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso lo que ocurra primero. La terapia con CYMBALTA® puede ser retomada 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso.

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tal como tabletas orales o inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg con CYMBALTA® no está claro. El médico tratante debe, sin embargo, estar al tanto de la posibilidad de la aparición de síntomas del síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

El uso de IMAOs para tratar desórdenes psiquiátricos con CYMBALTA® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con CYMBALTA® está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de CYMBALTA® dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado.

Iniciar tratamiento con CYMBALTA® en un paciente que está siendo tratado con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Pensamientos y Conductas Suicidas en Adolescentes y Adultos Jóvenes

Los pacientes con trastorno depresivo mayor, adultos y pediátricos pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo podría persistir hasta que ocurra una remisión clara. Se sabe que el suicidio es un riesgo de la depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronóstico del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la emergencia de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo de fármacos antidepresivos [inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés) y otros] mostraron que estos fármacos elevan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor y otros trastornos psiquiátricos.

Los estudios a corto plazo no demostraron un incremento en el riesgo de la tendencia al suicidio con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años, mientras que hubo una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en niños y adolescentes que sufren MDD, trastorno obsesivo compulsivo (OCD, por sus siglas en inglés), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4.400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77.000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del Trastorno Depresivo Mayor. El riesgo de las diferencias (fármaco vs. placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro del grupo etario y entre las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia fármaco – placebo en el número de casos de tendencia al suicidio por 1.000 pacientes tratados) son presentadas en la Tabla 3.

Tabla 3

Rango de Edad	Diferencia entre Fármaco-Placebo en cuanto al Número de Casos de Tendencia al Suicidio por 1000 Pacientes Tratados
	Aumentos comparados con Placebo
< 18	14 casos adicionales
18 - 24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparadas con Placebo
25 - 64	1 caso menos
≥ 65	6 casos menos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco respecto al suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia al suicidio se extiende a su uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, hay evidencia importante en los ensayos de mantenimiento controlados por placebo en adultos con depresión respecto a que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados muy de cerca para estar atentos al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de la terapia con el fármaco, o cuando haya ajustes en la dosis, ya sea un incremento o una reducción.

Se han reportado los siguientes síntomas en pacientes adultos que están siendo tratados con antidepresivos para MDD, así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un vínculo entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas pueden ser considerados precursores de comportamientos suicidas emergentes.

Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión empeora de manera persistentemente, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, el medicamento debe ser reducido gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas para conocer las descripciones de los riesgos de la discontinuación de CYMBALTA®).

Las familias y los responsables del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el MDD u otras indicaciones, psiquiátricas y no

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



psiquiátricas, deben estar prevenidos sobre la necesidad de monitorear a los pacientes y estar atentos ante la emergencia de síntomas como agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los demás síntomas antes descritos, así como la aparición de la tendencia al suicidio, y reportarlos de inmediato a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los responsables del cuidado de los pacientes. Las prescripciones entregadas de CYMBALTA® deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

Observación de Pacientes para la Identificación del Trastorno Bipolar — Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar.

Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en estudios controlados) que tratar tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descritos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar y depresión. Se debe tomar en cuenta que CYMBALTA® no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

Hepatotoxicidad

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con CYMBALTA®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar CYMBALTA® en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasa. Otros reportes posteriores a la comercialización

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

CYMBALTA® aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en los estudios clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación de un 0,3% (92/34,756) de pacientes tratados con CYMBALTA®.

En la mayoría de los pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En los estudios en adultos, controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales de ALT en el punto de inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en 1,25% (144/11,496) de los pacientes tratados con CYMBALTA® en comparación con un 0,45% (39/8716) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Ya que es posible que CYMBALTA® y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que CYMBALTA® agrave las enfermedades hepáticas preexistentes, CYMBALTA® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope

Se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope con dosis terapéuticas de CYMBALTA®. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia, pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con CYMBALTA®, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionado con la presencia de disminución ortostática de la tensión arterial. El riesgo de disminución de la tensión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 y en pacientes que toman CYMBALTA® en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar CYMBALTA® en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con CYMBALTA®.

El riesgo de caída también pareció ser proporcional al riesgo subyacente de caídas para cada paciente y pareció aumentar constantemente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener un mayor riesgo subyacente a caídas debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como el uso de múltiples medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones.

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado desarrollo de síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida con el uso de SNRI y SSRI, incluyendo el tratamiento solo con CYMBALTA®, pero principalmente con el uso combinado de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con fármacos que dificultan el metabolismo de la serotonina (particularmente IMAOs, tanto aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como la linezolida y el azul de metileno intravenoso). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, delirium y coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, tensión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de CYMBALTA® con IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado. CYMBALTA® tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionan

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



información sobre la vía de administración incluyen administración intravenosa en un rango de dosis que va de 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como tabletas orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podría haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando CYMBALTA®. CYMBALTA® debe ser discontinuado antes de iniciar el tratamiento con el IMAO.

Si el uso concomitante de CYMBALTA® con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y Hierba de San Juan está clínicamente justificado, entonces los pacientes deben ser advertidos del potencial riesgo incrementado para síndrome serotoninérgico, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis. El tratamiento con CYMBALTA® y cualquier agente serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso de que ocurriesen los eventos antes mencionados y un tratamiento sintomático de soporte debe ser iniciado.

Aumento del Riesgo de Sangrado

Fármacos que interfieren con la inhibición de la recaptación de serotonina, incluyendo CYMBALTA®, pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Un estudio post-comercialización demostró una mayor incidencia de hemorragia posparto en madres que toman duloxetine. Otros episodios de hemorragia relacionados al uso de SSRI y SNRI van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, AINEs, warfarina, y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Se debe informar a los pacientes sobre el riesgo de sangrados asociados al uso concomitante de CYMBALTA® y AINEs, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Reacciones Dermatológicas Severas

Durante el tratamiento con CYMBALTA® pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el síndrome Stevens-

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Johnson (SJS por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de CYMBALTA® excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.

Se debe discontinuar el uso de CYMBALTA® ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificado otra etiología.

Discontinuación del Tratamiento con CYMBALTA®

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman CYMBALTA®. Luego de su discontinuación abrupta o reducción gradual en adultos en estudios clínicos controlados por placebo, ocurrieron los siguientes síntomas en un 1% de pacientes o más y a un índice significativamente mayor en pacientes tratados con CYMBALTA® en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, cefalea, náusea, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómito, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis y fatiga.

Durante la comercialización de otros SSRI y SNRI (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), han habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estos fármacos, especialmente cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (p.ej., parestesias como sensación de shocks eléctricos), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos. Los pacientes deben ser monitoreados ante estos síntomas al discontinuar el tratamiento con CYMBALTA®. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriesen síntomas intolerables luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero a un índice más gradual.

Activación de Manía/Hipomanía

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios controlados por placebo en adultos entre pacientes con MDD, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0,1% (4/3779) de pacientes tratados con CYMBALTA® y un 0,04% (1/2536) de pacientes tratados con placebo. No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de estudios controlados por placebo para pacientes con DPNP, GAD, Fibromialgia o Dolor Musculoesquelético Crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos comercializados efectivos para el tratamiento del MDD, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, CYMBALTA® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Glaucoma de Ángulo Estrecho

La dilatación de las pupilas, que se produce tras el uso de muchos medicamentos antidepresivos incluyendo CYMBALTA®, puede desencadenar un ataque de ángulo estrecho en un paciente con ángulo estrecho anatómico que no tiene una iridectomía patente.

Convulsiones

CYMBALTA® no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con un trastorno de convulsiones, y dichos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos. En estudios clínicos controlados por placebo en adultos, las convulsiones ocurrieron en un 0,02% (3/12.722) de pacientes tratados con CYMBALTA® y un 0,01% (1/9513) de pacientes tratados con placebo. CYMBALTA® debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos Sobre la Tensión Arterial

En estudios clínicos en adultos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con CYMBALTA® estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm Hg para la tensión arterial sistólica y 0.8 mm Hg para la tensión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0.6 mm Hg en la sistólica y 0.3 mm Hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de CYMBALTA® sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supratrapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evidencia de aumentos en la tensión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y los aumentos de la tensión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm Hg (sístole) y 4.5 a 7 mm Hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de CYMBALTA®.

Potencial de que CYMBALTA® se vea afectada por otros fármacos

- Inhibidores del CYP1A2 — Se debe evitar la coadministración de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP1A2.
- Inhibidores del CYP2D6 — Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, se espera que el uso concomitante de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de CYMBALTA®

Potencial de CYMBALTA® para afectar a otros fármacos

- Fármacos metabolizados por CYP2D6 — Se debe tener sumo cuidado al coadministrar CYMBALTA® con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [TCA por sus siglas en inglés], tales como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos del tipo 1C (p.ej., propafenona y flecainida). Es posible que se deban monitorear las concentraciones de plasma de TCA y la dosis de los TCA puede necesitar reducirse si un TCA es coadministrado con CYMBALTA®. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles en plasma de la tioridazina, CYMBALTA® y tioridazina no deben ser administrados en combinación.

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Alcohol** — El uso concomitante de CYMBALTA® con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, CYMBALTA® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable.
- **Fármacos que actúan sobre el SNC** — Considerando los efectos primarios de CYMBALTA® sobre el SNC, éste debe ser usado con cautela cuando se toma en combinación o sustituye a otros fármacos con acción en el SNC, incluyendo aquéllos con un mecanismo de acción similar.

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con SSRI y SNRI, incluyendo CYMBALTA®. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 110 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar CYMBALTA®. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con SSRI y SNRI. Además, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo.

La discontinuación de CYMBALTA® se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, dificultad en la memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, los cuales pueden producir caídas. Casos más severos y/o agudos se han asociado a alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paros respiratorios, y muerte.

Uso en Pacientes con una Enfermedad Concomitante

La experiencia clínica de CYMBALTA® en pacientes con una enfermedad concomitante sistémica es limitada. No existe información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de CYMBALTA®. En condiciones extremadamente ácidas, CYMBALTA®, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener mucho cuidado al usar CYMBALTA® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CYMBALTA® no ha sido evaluado de manera sistemática en pacientes con un historial reciente de infarto del miocardio o una enfermedad inestable de la arteria coronaria. Los pacientes con estos diagnósticos normalmente fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas de pre comercialización del producto.

Insuficiencia Hepática — Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis.

Insuficiencia renal severa — Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, tasa de filtración glomerular (GFR) < 30 mL/min. En pacientes con una enfermedad renal en su etapa final (requieren diálisis) se observa un incremento de las concentraciones plasmáticas de CYMBALTA®, especialmente de sus metabolitos.

Control glucémico en pacientes con diabetes — Tal como se observó en los estudios de DPNP, el tratamiento con CYMBALTA® perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres estudios clínicos de CYMBALTA® para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica, la duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas en un inicio era de 176 mg/dL, y la hemoglobina A1c (HbA1c) promedio en un inicio era 7,8%. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estudios, CYMBALTA® estuvo asociado a un ligero incremento en el nivel promedio de la glucosa en la sangre en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, la cual duró 52 semanas, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas aumentó en 12 mg/dL en el grupo que tomó CYMBALTA® y disminuyó 11,5 mg/dL en el grupo de atención de rutina. La HbA1c aumentó en 0,5% en el grupo CYMBALTA® y 0,2% en los grupos de atención de rutina.

Retención y Vacilación Urinaria

CYMBALTA® pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con CYMBALTA®, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco. En la experiencia post comercial, se observaron casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada al uso de CYMBALTA®, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos – Datos de un estudio post comercialización de cohorte retrospectivo indican que el uso de duloxetina en el mes del parto puede asociarse a un aumento del riesgo de hemorragia posparto. Datos de la bibliografía publicada y de un estudio post comercialización de cohorte retrospectivo no han identificado un riesgo claro asociado a medicamentos de defectos congénitos importantes u otros efectos adversos del desarrollo. Existen riesgos asociados a la depresión y a la fibromialgia no tratados durante el embarazo, y con exposición a SSRI y SNRI, incluyendo CYMBALTA®, durante el embarazo.

En ratas y conejos tratados con duloxetina durante el periodo de organogénesis los pesos fetales disminuyeron, pero no hubo evidencia de efectos de desarrollo a dosis orales administradas hasta 3 y 6 veces la MRHD de 120 mg/día, respectivamente, dadas a adolescentes sobre una base de mg/m². Cuando se administró duloxetina por vía oral a una dosis de 2 veces la MRHD, dadas a adolescentes sobre una base de mg/m², a ratas embarazadas durante la gestación y lactancia, se disminuyeron el peso al nacer y la supervivencia de 1 día postnatal de las crías. A esta dosis se observó comportamientos compatibles con mayor reactividad, como el aumento de la respuesta de sobresalto al ruido y la disminución de la habituación a la actividad locomotora. No se afectó de manera adversa el crecimiento post-destete.

Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos congénitos importantes y el aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de nacimiento defectuoso, pérdida u otro resultado adverso. En la población general de USA, el riesgo estimado de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Enfermedad asociada a el riesgo maternal y/o embrionario/fetal

Mujeres que discontinúan antidepresivos durante el embarazo tienen mayor probabilidad de experimentar una recaída de la depresión grave que las mujeres que continúan con antidepresivos. Este hallazgo es de un estudio prospectivo y

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



longitudinal que siguió a 201 mujeres embarazadas con antecedentes de trastornos depresivos graves que fueron eutímicas y estaban tomando antidepresivos al comienzo del embarazo. Se debe considerar el riesgo de depresión no tratada cuando se suspende o cambia el tratamiento con una medicación antidepresiva durante el embarazo y el posparto.

Las mujeres embarazadas con fibromialgia tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas materno-infantiles incluyendo la ruptura prematura de membranas, parto prematuro, producto pequeño para la edad gestacional, restricción de crecimiento intrauterino, disrupción placentaria y trombosis venosa. Se desconoce si estos efectos adversos maternos y fetales son resultado de fibromialgia u de otros factores de comorbilidad.

Reacciones adversas maternas

El uso de duloxetine en el mes previo al parto puede estar asociado con un aumento del riesgo de hemorragia posparto.

Reacción adversa fetal/neonatal

Neonatos expuestos a CYMBALTA® y otros SNRIs o SSRIs hacia el final del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requirieron hospitalización prolongada, soporte respiratorio, y alimentación por sonda. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el nacimiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglicemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estos hallazgos son consistentes ya sea por un efecto tóxico directo de los SNRIs o SSRIs o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el cuadro clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico.

Datos

Datos en humanos

Datos de un estudio post comercialización de cohortes retrospectivo basado en reclamaciones encontró un aumento del riesgo de hemorragia posparto entre 955

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mujeres embarazadas expuestas a duloxetina en el último mes de embarazo, en comparación con 4.128,460 mujeres embarazadas no expuestas (riesgo relativo ajustado: 1,53; IC del 95%: 1,08 – 2,18). En el mismo estudio no se encontró un incremento clínicamente significativo en el riesgo de defectos congénitos importantes al comparar 2.532 mujeres expuestas a duloxetina en el primer trimestre del embarazo con 1.284,827 mujeres no expuestas después de ajustarse a varios factores de confusión. Las limitaciones metodológicas incluyen posibles confusiones residuales, clasificación errónea de la exposición y los resultados, la falta de medidas directas de gravedad de la enfermedad y la falta de información sobre el uso de alcohol, la nutrición y la exposición a medicamentos sin receta médica.

Datos en animales

En estudios de reproducción con animales, se ha demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos sobre el embrión/feto y el desarrollo postnatal.

Cuando se administró duloxetina por vía oral a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de mal formación o variaciones de desarrollo con dosis de hasta 45 mg/kg/día (3 y 6 veces, respectivamente, la MRHD de 120 mg/día dada a adolescentes sobre una base de mg/m²). No obstante, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día (aproximadamente igual a la MRHD en ratas y 2 veces la MRHD en conejos hembra).

Cuando se administró duloxetina por vía oral a ratas preñadas durante el período de gestación y lactancia, la sobrevivencia de las crías en la etapa post parto a 1 día y el peso corporal de las crías al momento del nacimiento y durante la lactancia disminuyeron con una dosis de 30 mg/kg/día (2 veces la MRHD dada a adolescentes sobre una base de mg/m²); la dosis sin efecto fue de 10 mg/kg/día. Además, se observaron conductas consistentes con el aumento de la reactividad, tales como más respuestas de manera sobresaltada a ruidos y pérdida del hábito a las actividades locomotrices en crías después de la exposición materna con 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetina de las madres.

Lactancia

Resumen de Riesgos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos publicados en bibliografía reportan la presencia de duloxetina en la leche humana. Se han notificado casos de sedación, mala alimentación y pobre ganancia de peso en lactantes expuestos a duloxetina a través de la leche materna.

Los beneficios del amamantamiento para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de CYMBALTA® para la madre y cualquier efecto adverso potencial de medicamento o de la condición materna subyacente sobre el lactante.

Consideraciones Clínicas

Se debe monitorear a los lactantes expuestos a CYMBALTA® respecto a sedación, mala alimentación y pobre ganancia de peso.

Datos

La disposición de CYMBALTA® fue estudiada en 6 mujeres en periodo de lactancia que tenían por lo menos 12 semanas de post parto y que habían escogido destetar a sus infantes. Se les administró 40 mg de CYMBALTA® dos veces al día durante 3,5 días. A una media de 3 horas después de la dosis se produjo la concentración pico medida en la leche materna. La cantidad de CYMBALTA® en la leche materna fue de aproximadamente 7mcg/día con esta dosis; la dosis diaria estimada para el infante fue de aproximadamente 2 mcg/kg/día, que es menos del 1% de la dosis materna. No se examinó la presencia de metabolitos de CYMBALTA® en la leche materna.

Uso pediátrico

Trastorno de Ansiedad Generalizada – En pacientes pediátricos de edades entre 7 y 17 años se demostró la eficacia en un estudio controlado por placebo de 10 semanas. El estudio incluyó 272 pacientes pediátricos con GAD de los cuales 47% tenían entre 7 y 11 años de edad. CYMBALTA® demostró superioridad sobre el placebo de acuerdo con la mejoría en la escala de PARS para la puntuación de gravedad de GAD. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en los pacientes pediátricos menores de 7 años de edad.

Trastorno Depresivo Mayor – No fue demostrada eficacia en 2 estudios controlados por placebo de 10 semanas de duración en 800 pacientes pediátricos con MDD con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



edades comprendidas entre 7 y 17 años. Ni CYMBALTA® ni un control activo (indicado para el tratamiento de depresión en pacientes pediátricos), fue superior al placebo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de CYMBALTA® en pacientes pediátricos menores de 7 años de edad.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos incluyeron náusea, dolor de cabeza, disminución de peso y dolor abdominal. Se han observado disminuciones de apetito y pérdida de peso en asociación con el uso de SSRI y SSNRI. Se debe realizar monitoreo regular de peso y talla en niños y adolescentes tratados con SNRI tal como CYMBALTA®.

El uso de CYMBALTA® en niños y adolescentes debe equilibrar los riesgos potenciales con la necesidad clínica.

Datos en animales

La administración de duloxetina a ratas jóvenes desde el día 21 (destete) hasta el día 90 (adulto) resultó en una disminución del peso corporal que persistió hasta su adultez, pero se recuperó cuando el tratamiento fue discontinuado; ligero retraso (~1,5 días) en la maduración sexual en hembras, sin ningún efecto en la fertilidad; y retraso en el aprendizaje de tareas complejas en la adultez, lo cual no fue observado luego que el tratamiento fue discontinuado. Estos efectos fueron observados a altas dosis de 45 mg/kg/día (2 veces la MRHD para un niño); el nivel de no efecto fue a 20 mg/kg/día (≈ 1 vez la MRHD para un niño).

Uso geriátrico

De los 2.418 pacientes en estudios clínicos para MDD previos a la comercialización de CYMBALTA®, un 5,9% (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1.041 pacientes en estudios previos a la comercialización para CLBP, un 21,2% (221) tenían 65 años de edad o más. De los 487 pacientes en estudios previos a la comercialización para OA, un 40,5% (197) tenían 65 años de edad o más. De los 1.074 pacientes en estudios previos a la comercialización para DPNP, un 33% (357) tenían 65 años de edad o más. De los 1.761 pacientes en estudios previos a la comercialización para FM un 7,9% (140) tenían 65 años de edad o más. Diferencias generales en la seguridad o efectividad no fueron comúnmente observadas entre estos sujetos y sujetos más jóvenes en los estudios para MDD, GAD, DPNP, FM, OA y CLBP, sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se han

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asociado los SSRI y SNRI, incluso CYMBALTA®, con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, que pueden tener un mayor riesgo de presentar este evento adverso.

En un análisis de datos de todos los estudios controlados por placebo, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El aumento del riesgo parece ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas. El riesgo subyacente parece aumentar progresivamente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener una mayor prevalencia de factores de riesgo de caídas, tales como medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo para las caídas durante el tratamiento con CYMBALTA® no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones.

Se compararon las farmacocinéticas de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres sanas de edad avanzada (de 65 a 77 años de edad) y en mujeres sanas de mediana edad (de 32 a 50 años de edad). No hubo diferencia en la C_{max}, sin embargo, el AUC de la duloxetina fue un poco (cerca de 25%) superior y la vida media fue aproximadamente 4 horas más en mujeres de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente un 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad; pero la edad como factor predictivo solo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis con base en la edad del paciente no son necesarios.

Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes a las dosis con base en el género.

Fumadores

La biodisponibilidad (AUC) de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de las dosis en el caso de fumadores.

Raza

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar variaciones en distintas etnias.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente han disminuido el metabolismo de la duloxetina y la eliminación. Después de una sola dosis de 20 mg de CYMBALTA®, 6 pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada (escala de Child-Pugh, clases B) tuvieron una depuración promedio de la duloxetina plasmática de aproximadamente un 15% de la correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y género, con un aumento de 5 veces la exposición promedio (AUC). Aunque los niveles de Cmax fueron similares en los pacientes cirróticos a los normales, la vida media fue más o menos 3 veces más extensa.

Insuficiencia Renal Severa

Existe información limitada sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con deficiencia renal en su etapa final (ESRD). Después de una sola dosis de duloxetina, los valores de Cmax y AUC fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes con una enfermedad renal en su etapa final que reciben hemodiálisis intermitente crónica que en pacientes con funciones renales normales. La vida media de eliminación, sin embargo, fue similar en ambos grupos. Las AUC de los mayores metabolitos circulantes, glucurónido de 4-hidroxi duloxetina y sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina, que normalmente se excretan en la orina, fueron de aproximadamente 7 a 9 veces mayor y se espera que aumenten más con dosis múltiples. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los grados leves a moderados de insuficiencia renal (ClCr 30-80 mL/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetina.

Adicionalmente la sala considera que se debe mantener en contraindicaciones la hipersensibilidad a la duloxetina.

En cuanto al inserto versión cds05sep2018 ptc v 2.0 (13feb20) debe ajustarse a lo solicitado en contraindicaciones.

3.1.9.18. SINUTAB PLUS

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20067026
Radicado : 20201154833
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Fenilefrina Clorhidrato + 500 mg de Acetaminofén (Acetaminofen del 90% precompactado equivalente e Acetaminofen + Acetaminofen del 90% Precompactado / Maleato de Clorfeniramina al 0.55% equivalente a Acetaminofen) + 2 mg de Clorefeniramina (Acetaminofen del 90% precompactado / Maleato de Clorfeniramina al 0.55% equivalente a Maleato de Clorfeniramina)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Alivio a los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones o advertencias:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la mao, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes, glaucoma, niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones especiales: contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del snc,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada. Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo. Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en el embarazo y lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

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

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

Nueva dosificación

Posología

Adultos y para niños mayores de 12 años con peso superior a 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**3.1.9.19. JANUMET XR 50 / 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA
JANUMET XR 100 / 1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS DE LIBERACION PROLONGADA**

Expediente : 20068049 / 20068050
Radicado : 20201155185 / 20201155221
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 50 mg de Sitagliptina Base
- Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene 1000 mg de Clorhidrato de Metformina + 100 mg de Sitagliptina Base

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

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

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilúrea (ej. Terapia de triple combinación) como complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilúrea.

Janumet® xr está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppary (p. Ej. Tiazolidinedionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppary.

Janumet® xr está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Janumet® xr (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina) tabletas de liberación prolongada está contraindicado en pacientes con:

1. Diabetes tipo 1.
2. Enfermedad renal o disfunción renal, por ejemplo, niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl [hombres], mayor o igual a 1.4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina anormal, que también pueden originarse como consecuencia de condiciones tales como colapso (shock) cardiovascular, infarto de miocardio agudo y septicemia.
3. Hipersensibilidad conocida al fosfato de sitagliptina, clorhidrato de metformina o a cualquier otro componente de janumet® xr. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
4. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

Janumet® xr 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.

Nuevas advertencias y precauciones:

Janumet® xr 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® xr 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir janumet® xr. En pacientes de edad avanzada, la dosis de janumet® xr debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico deseado, ya que el envejecimiento puede estar asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos >80 años, la función renal debe monitorearse de manera regular.

Antes del inicio de la terapia con janumet® xr, y en adelante al menos cada año, se debe evaluar la función renal y verificar que sea normal. 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® xr si hay evidencia de insuficiencia 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.

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 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 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® xr. 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 una reacción de hipersensibilidad es

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospechosa, descontinúe janumet® xr, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Penfigoide ampoloso: se han reportado casos postmercado de penfigoide ampoloso 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® xr. Si se sospecha penfigoide ampoloso, janumet® xr deberá ser discontinuado 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® xr (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 médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia 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. El tratamiento con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metformina no se debe iniciar en pacientes ≥ 80 años, a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, puesto que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato.

Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 involucren el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, debe discontinuarse temporalmente la administración de janumet® xr 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 es normal.

Estados hipóxicos: el colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia 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® xr, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procedimientos quirúrgicos: se debe suspender temporalmente el uso de janumet® xr 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 y ésta sea normal.

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® xr.

Disfunción hepática: puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, janumet® xr debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía.

Niveles de vitamina b12: en ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina b12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de b12 del complejo factor intrínseco-b12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet® xr, 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® xr 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® xr 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® xr y administrar

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de janumet® xr una vez resuelto el episodio agudo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Janumet® xr

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que siguen terapia con janumet® xr o sus componentes individuales; por lo tanto, no se conoce la seguridad de janumet® xr en mujeres embarazadas. Janumet® xr, como cualquier otro agente hipoglucemiante oral, no está recomendado durante el embarazo.

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en janumet® xr para evaluar los efectos en la reproducción. La siguiente información se basa en los hallazgos de estudios realizados con sitagliptina o metformina en forma individual.

Fosfato de sitagliptina

La sitagliptina no fue teratogénica en ratas a dosis orales de hasta 250 mg/kg, o en conejos administrada en dosis de hasta 125 mg/kg durante la organogénesis (hasta 32 y 22 veces, respectivamente, la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). En ratas, se observó un ligero incremento en la incidencia de malformaciones fetales en las costillas (costillas ausentes, hipoplásticas y ondeadas) a dosis orales de 1000 mg/kg/día (aproximadamente 100 veces la exposición humana con base en la dosis diaria recomendada para los humanos adultos de 100 mg/día). Se observaron ligeras disminuciones del peso corporal medio antes del destete en ambos sexos y aumentos del peso corporal medio después del destete en machos, en la descendencia de ratas que recibieron una dosis oral de 1000 mg/kg/día. No obstante, los estudios de la reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana.

Clorhidrato de metformina

La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. esto representa una exposición de alrededor de 2 a 6 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2,000 mg con base en las comparaciones del área de superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

Madres en período de lactancia

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios en animales que dan de lactar con los componentes combinados de janumet® xr. En estudios realizados con los componentes individuales, tanto la sitagliptina como la metformina se segregan en la leche de ratas que están amamantando. no se sabe si la sitagliptina y/o metformina se excretan en la leche humana. por lo tanto, janumet® xr no debe ser usado por mujeres que están dando de lactar.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020
- Información para prescribir versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora le recuerda al interesado que el tratamiento con sitagliptina está recomendado para pacientes que no logran metas terapéuticas con tratamientos no farmacológicos mas metformina, son intolerantes a ella o está contraindicada. Por tanto, no debe hacer alusión al uso de sitagliptina en monoterapia y debe retirar el siguiente párrafo en dosificación:

“Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con sitagliptina:
Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio recomendada de JANUMET® XR 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 insuficiencia renal no se deben cambiar a JANUMET® XR.”

La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Modificación de interacciones

Nueva dosificación

General

La dosificación de la terapia antihiper glucémica con JANUMET® XR 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. JANUMET® XR debe administrarse una vez al día, preferiblemente con las comidas en la noche. La dosis debe aumentarse gradualmente para reducir los efectos adversos gastrointestinales causados por metformina. Adicionalmente, la administración de JANUMET® XR con las comidas mejora la concentración de metformina en plasma.

Para conservar las propiedades de liberación prolongada, las tabletas no deben dividirse, romperse, triturarse o masticarse antes de ser ingeridas. Existen reportes de disolución incompleta de las tabletas de JANUMET® XR, siendo eliminadas en las heces. No se ha comprobado que este material presente en las heces contenga ingrediente activo. Si el paciente reporta repetidamente presencia de tabletas en las heces, el médico debe evaluar la pertinencia del control glicémico.

Recomendaciones para la Dosificación

La dosis inicial de JANUMET® XR se debe basar en el régimen actual del paciente. JANUMET® XR se debe administrar una vez al día con las comidas preferiblemente en la noche.

JANUMET® XR tabletas recubiertas están disponibles en las siguientes concentraciones:

50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina 100 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de Metformina prolongada de sitagliptina 50mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir simultáneamente dos tabletas una vez al día. Los pacientes que utilizan las tabletas de liberación prolongada de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sitagliptina 100mg / clorhidrato de metformina 1000mg, deben ingerir una sola tableta una vez al día.

Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con metformina:

Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia sólo con metformina, la dosis de inicio diaria total recomendada de JANUMET® XR es 100 mg de sitagliptina y la dosis de metformina previamente prescrita.

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® XR en la dosis de sitagliptina y metformina que ya se está tomando.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina o una sulfonilúrea:

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR 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.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, o un agonista PPARγ (p.ej. tiazolidinedionas):

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de inicio del componente 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 metformina + sitagliptina, metformina, o insulina:

La dosis usual de inicio de JANUMET® XR debe proveer sitagliptina dosificada como 100mg dosis diaria total. Para la determinación de la dosis de partida del componente metformina, el control del nivel glucémico del paciente y la dosis actual (si existe) de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

No se han realizado estudios que analicen específicamente la seguridad y eficacia de JANUMET® XR en pacientes tratados previamente con otros agentes antihiper glucemiantes orales y que se han cambiado a JANUMET® XR. 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 del inicio de JANUMET® XR y periódicamente después.

JANUMET® XR está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) <30 mL/min /1,73 m². Suspenda JANUMET® XR si el TFGe del paciente luego cae por debajo de 30 mL/min/1.73 m².

No se recomienda iniciar JANUMET® XR en pacientes con TFGe ≥ 30 mL/min /1,73 m² y <45 mL/min /1,73 m². En pacientes que toman JANUMET® XR cuyo TFGe luego cae por debajo de 45 mL/min /1.73 m², evalúe el beneficio y el riesgo de continuar la terapia y limite la dosis del componente de sitagliptina a 50 mg una vez al día.

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

Descontinuar JANUMET® XR en el momento o antes de un procedimiento de imagen de contraste yodado en pacientes con un TFGe ≥ 30 a <60 mL/min /1.73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se les administrará contraste yodado intra-arterial.

Reevaluar la TGFe 48 horas después del procedimiento de imagen; reinicie JANUMET® XR si la función renal es aceptable

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



JANUMET® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina *de liberación prolongada*) tabletas recubiertas 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® XR.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluso la cetoacidosis diabética, con o sin coma.
5. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere un agente farmacológico.

JANUMET® XR 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

Nuevas precauciones o advertencias

JANUMET® XR 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® XR 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® XR está contraindicado en daño renal severo, pacientes con una TFGe <30 mL/min/1,73m².

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes del inicio de la terapia con JANUMET® XR, 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® XR si hay evidencia de daño renal.

Hipoglucemia en combinación con Sulfonilúrea o con Insulina: Como típicamente ocurre con otros agentes antihyperglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina y metformina son utilizadas en combinación con insulina o una sulfonilúrea. 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.

Fosfato de sitagliptina

Hipoglucemia 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 hipoglucemia (p. ej. metformina o un agonista PPARγ (tiazolidinediona), las tasas de hipoglucemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo. Como típicamente ocurre con otros agentes antihyperglucemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglucemia 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® XR. 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 una reacción de hipersensibilidad, descontinúe JANUMET® XR, evalúe otras causas potenciales para el evento, y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Penfigoide ampolloso: Se han reportado casos postmercado 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® XR. Si se sospecha penfigoide ampolloso, JANUMET® XR deberá ser discontinuado 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® XR (fosfato de sitagliptina/clorhidrato de metformina de liberación prolongada); 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 médico/quirúrgicos concomitantes y múltiples medicamentos concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de 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 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 involucren el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografa intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular): Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden generar la alteración aguda de la función renal, y han estado asociados con acidosis láctica en pacientes que han estado recibiendo metformina. Por lo tanto, en pacientes con una Tasa de Filtración Glomerular (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 contraste yodado intra-arterial, debe discontinuarse temporalmente la administración de JANUMET® en el momento del procedimiento o

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 es 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® XR, el fármaco debe ser discontinuado de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: Se debe suspender temporalmente el uso de JANUMET® XR 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® XR.

Disfunción hepática: Puesto que la disfunción hepática ha sido asociada con algunos casos de acidosis láctica, JANUMET® XR 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, observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un suplemento de Vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman JANUMET® XR, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía aparente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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® XR que desarrolla anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre.

Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de JANUMET® XR 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® XR y administrar temporalmente insulina. Se puede restablecer la administración de JANUMET® XR 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 colaterales 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)	6 (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)
Hipoglicemia	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:

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 de Pacientes (%)					
	Estudio de Sitagliptina y Metformina como terapia inicial				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	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. ^{††}	Placebo y Metformina ≥1500 mg diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N= 237	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 ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥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 ≥ 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%),

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





nausea (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%), nausea (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).

No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

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:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Las reacciones adversas reportadas (independientemente de la causalidad) en más del 5% de los pacientes tratados con metformina de liberación prolongada y más comúnmente que en pacientes tratados con placebo son diarrea y náuseas / vómito.

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. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Experiencias adversas adicionales han sido identificadas durante el uso post-mercadeo de JANUMET® XR o sitagliptina, uno de los componentes de JANUMET® XR. Esas reacciones han sido reportadas cuando JANUMET® XR o sitagliptina han sido usadas solos 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, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), Penfigoide ampoloso; 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® XR; sin embargo, se han realizado dichos estudios con los componentes individuales de JANUMET® XR, 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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 pglucoproteína.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 isoniácida.

Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo JANUMET® XR, el paciente debe ser observado atentamente para mantener el control glucémico adecuado.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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.

En cuanto al Inserto versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020 e Información para prescribir versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020 se deberá ajustar el ítem de dosificación al presente concepto.

**3.1.9.20. JANUMET 50/1000 MG TABLETAS RECUBIERTAS
JANUMET 50/500 MG TABLETAS RECUBIERTAS
JANUMET**

Expediente : 19980565 / 19980567 / 19992192
Radicado : 20201156389 / 20201156392 / 20201156393
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 50 mg de Sitagliptina Base + 1000 mg de Clorhidrato de Metformina
- Cada tableta contiene 50 mg de Sitagliptina Base + 500 mg de Clorhidrato de Metformina
- Cada tableta contiene 50 mg de Sitagliptina Base + 850 mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica: Tablet recubierta

Indicaciones:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- 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.
- janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con una sulfonilurea (ej. Terapia de triple combinación) como un complemento de la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con cualquiera de las dos o de los tres agentes siguientes: metformina, sitagliptina o una sulfonilurea.
- janumet® está indicado como parte de una terapia de triple combinación con agonistas ppar (p.ej. Tiazolidindionas) como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con dos de los tres agentes: metformina, sitagliptina o un agonista ppar.
- janumet® está indicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glicémico en combinación con insulina.

Contraindicaciones:

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraste iodados, puesto que el uso de dichos productos puede ocasionar una alteración aguda de la función renal.

Advertencias y precauciones

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 $\text{tfge} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$.

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 pparg (tiazolidinediona), las tasas de hipoglicemia reportadas con sitagliptina fueron similares a las tasas en pacientes que estaban tomando placebo.como típicamente ocurre con otros

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agentes antihiperlipemiantes, se ha observado hipoglucemia cuando la sitagliptina fue utilizada en combinación con insulina o una sulfonilúrea. Sin embargo, para reducir el riesgo de hipoglucemia 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 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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 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. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva inestable o aguda que se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, presentan un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir de manera significativa mediante el monitoreo regular de la función renal en pacientes que están tomando metformina y por medio del uso de una dosis efectiva mínima de metformina. En particular, el tratamiento de los adultos mayores debe estar acompañado de un atento monitoreo de la función renal. Además, debe suspenderse la administración de metformina de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis. Debido a que la disfunción hepática puede limitar de modo significativo la capacidad de depuración del lactato, la metformina debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de hepatopatía. Se debe advertir a los pacientes sobre la ingesta excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se toma metformina, puesto que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina en el metabolismo del lactato. Además, debe discontinuarse la metformina de manera temporal antes de cualquier estudio de radio contraste intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 intravenosa, colangiografía intravenosa,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Niveles de vitamina b12: en ensayos clínicos controlados de metformina de 29 semanas de duración, se observó una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de vitamina b12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de b12 del complejo factor intrínseco-b12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un complemento de vitamina b12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que toman janumet®, y se debe investigar y manejar de manera adecuada cualquier otra anomalía notoria.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de ph, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de 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 solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020
- Información para prescribir versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que el tratamiento con sitagliptina está recomendado para pacientes que no logran metas terapéuticas con tratamientos no farmacológicos mas metformina o son intolerantes a ella o está contraindicada. Por tanto, no debe hacer alusión al uso de sitagliptina en monoterapia y debe retirar el siguiente párrafo en dosificación:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**“Pacientes controlados inadecuadamente con monoterapia con sitagliptina:
Para pacientes controlados inadecuadamente con terapia solo con sitagliptina, la dosis de inicio 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 insuficiencia renal no se deben cambiar a JANUMET®”**

La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

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/500 mg de clorhidrato de metformina
50 mg de sitagliptina/850 mg de clorhidrato de metformina
50 mg de sitagliptina/1000 mg de clorhidrato de metformina**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 metformina + sitagliptina o una sulfonilúrea:

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.

Pacientes inadecuadamente controlados con terapia de combinación dual con metformina + sitagliptina, o un agonista PPARγ (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 del componente 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 metformina + 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 del componente 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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) $<30\text{mL/min/1,73m}^2$.

JANUMET® no se recomienda en pacientes con una TFGe $\geq 30\text{mL/min/1,73m}^2$ y $<45\text{mL/min/1,73m}^2$ porque estos pacientes requieren una dosis más baja de sitagliptina que la que está disponible en el producto JANUMET® de combinación fija.

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.

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. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





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 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 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. Por lo tanto, 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 que no se conoce 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. 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.

Reacciones de Hipersensibilidad: Existen reportes post mercadeo de reacciones de hipersensibilidad serias en pacientes tratados con sitagliptina, uno de los

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 discontinuado 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 es 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 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



niveles previamente normales de Vitamina B12 en suero, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes.

Dicha disminución, debida posiblemente a la interferencia con la absorción de B12 del complejo factor intrínseco-B12, sin embargo, está asociada muy pocas veces con anemia, y parece ser rápidamente reversible al discontinuar la metformina o con un 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 anormalidad 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 anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente una enfermedad vaga y no bien definida) debe ser evaluado de inmediato para detectar evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa en sangre y, si se indicara, niveles de pH, lactato, piruvato y metformina en sangre. Si ocurre acidosis de algún tipo, se debe detener inmediatamente la administración de 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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)	6 (1.6)
Dispepsia	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.1)	5 (1.3)
Fatulencia	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)
Hipoglicemia	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:

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%).

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**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 y Metformina como terapia inicial				Estudio de Sitagliptina como adición a la terapia con Metformina	
	Placebo	Sitagliptina 100 mg q.d.	Metformina 500 o 1000 mg b.i.d. ^{††}	Sitagliptina 50 mg b.i.d. + Metformina 500 or 1000 mg b.i.d. ^{††}	Placebo y Metformina ≥1500 mg diario	Sitagliptina 100 mg q.d. y Metformina ≥1500 mg diario
	N = 176	N = 179	N = 364	N = 372	N= 237	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 ≥4mg diariamente y metformina ≥ 1500mg diarios, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento reportadas en ≥1% de pacientes tratados con sitagliptina (N=116) y más comunmente

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron cambios clínicamente significativos en signos vitales ni en ECG (incluyendo en el intervalo QTc) con la combinación de sitagliptina y metformina.

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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 solos 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, pancreatitis aguda, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal necrotizante y hemorrágica, empeoramiento de la función renal, incluyendo falla renal aguda (algunas veces requiere diálisis), 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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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 pglucoproteína.

No se considera que los cambios observados en la farmacocinética de la sitagliptina sean clínicamente significativos.

Clorhidrato de metformina

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 isoniácida. 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.

En cuanto al Inserto versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020 e Información para prescribir versión 05-2017a Revisada en Mayo de 2020 se debe ajustar el ítem de dosificación al presente concepto.

3.1.9.21. AUBAGIO

Expediente : 20056290
Radicado : 20201157171
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 14 mg de Teriflunomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Pacientes con esclerosis múltiple recidivante.

Contraindicaciones:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aubagio está contraindicado en pacientes que padezcan: hipersensibilidad conocida a la teriflunomida, leflunomida o a cualquiera de los ingredientes inactivos en la formulación. Insuficiencia hepática grave. Embarazo. Tratamiento actual con leflunomida.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

Efectos hepáticos. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas en pacientes que reciben aubagio. Durante los ensayos controlados con placebo, se produjo un aumento de 3 veces el límite máximo normal (upper limit of normal, uln) o un aumento mayor de las transaminasas hepáticas (alt) en el 6,1 % de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida y en el 6,2 % de los pacientes que recibían placebo. Se produjeron aumentos de 5 veces el uln (alt) o más en el 2,6 % de los pacientes que recibían aubagio y en el 2,2 % de los pacientes que recibían placebo.

Principalmente, estos aumentos se produjeron en el primer año de tratamiento. En los ensayos clínicos, se interrumpió la administración de teriflunomida en los casos en que el aumento de alt triplicaba en dos ocasiones el uln. Los niveles de transaminasa sérica volvieron a la normalidad en un plazo de aproximadamente 2 meses luego de interrumpir la administración de aubagio.

Los niveles recientes de transaminasa y bilirrubina deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con aubagio. Durante el tratamiento con aubagio, deben controlarse las enzimas hepáticas, particularmente en pacientes que presenten síntomas que sugieran una disfunción hepática, como orina oscura, ictericia, anorexia, fatiga, dolor abdominal, vómitos o náuseas idiopáticos. Debe interrumpirse la administración de aubagio si se sospecha de una lesión hepática; considere interrumpir la administración de aubagio si se confirma un aumento de las enzimas hepáticas (más de 3 veces el uln). Los pacientes con hepatopatía preexistente pueden tener un mayor riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas cuando toman aubagio. Aubagio está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Uso en el embarazo y en mujeres en edad fértil. Los datos de estudios en animales sugieren que hay riesgos para el feto. Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo mientras toman aubagio. Si se interrumpe la administración de aubagio, las mujeres deben continuar usando métodos anticonceptivos hasta que las concentraciones plasmáticas de teriflunomida sean de 0,25 µg/ml o menos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe informar a las mujeres que planean quedar embarazadas o que están embarazadas, que se puede usar un procedimiento de eliminación acelerada para disminuir la concentración plasmática de teriflunomida rápidamente. Sin el procedimiento de eliminación acelerada, se tarda un promedio de 6 meses en alcanzar concentraciones plasmáticas menores a 0,25 µg/ml. sin embargo, debido a la variación individual en la eliminación del fármaco, esto puede tomar hasta 2 años. La eliminación rápida puede usarse en cualquier momento luego de haber interrumpido la administración de aubagio. Debe interrumpirse la administración de aubagio durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto de continuar con la administración de aubagio.

Precauciones:

Efectos en la presión arterial:

En los estudios controlados con placebo, el cambio medio desde el inicio para la presión arterial sistólica fue de 2,7 mmhg para los 14 mg de teriflunomida y -0,6 mm hg para el placebo.

El cambio desde el inicio para la presión arterial diastólica fue de 1,9 mm hg para los 14 mg de aubagio®, y -0,3 mm hg para el placebo. Se informaron casos de hipertensión como una reacción adversa en el 4,3 % de los pacientes tratados con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 1,8 % tratado con placebo. Controle la presión arterial antes de comenzar la administración de aubagio® y periódicamente en lo sucesivo. El aumento de la presión arterial debe controlarse adecuadamente durante el tratamiento con aubagio®.

Infecciones:

En los estudios controlados con placebo de aubagio®, no se observó ningún aumento general en el riesgo de contraer infecciones graves con la administración 14 mg (2,7 %) de teriflunomida en comparación con la administración de placebo (2,2 %). No obstante, se produjo un caso mortal de sepsis por *klebsiella pneumoniae* en un paciente que recibió 14 mg de teriflunomida durante 1,7 años. En estudios clínicos con aubagio®, se observaron la reactivación de la hepatitis por citomegalovirus y tuberculosis.

Sin embargo, según el efecto modulador inmunitario de aubagio®, si un paciente presenta una infección grave, considere suspender el tratamiento con aubagio® y evalúe nuevamente los beneficios y los riesgos antes de reiniciar el tratamiento. Debido a la semivida de eliminación prolongada de la teriflunomida, puede considerarse la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indique a los pacientes que reciben aubagio® que informen de los síntomas de infecciones a un médico. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben comenzar el tratamiento con aubagio® hasta que estas se hayan resuelto. No se recomienda el uso de aubagio® en pacientes con inmunodeficiencia de grado intenso, enfermedad de médula ósea, o infecciones de grado intenso no controladas.

Se desconoce la seguridad de aubagio® en pacientes con infección por tuberculosis latente debido a que no se realizaron pruebas sistemáticas para la tuberculosis en los estudios clínicos. Los pacientes que obtengan un resultado positivo en la prueba de tuberculosis deben recibir tratamiento médico convencional antes de iniciar el tratamiento con aubagio®.

Efectos hematológicos:

Se observó una disminución media en el recuento de glóbulos blancos (white blood cell, wbc) (<15 %, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos) y en el recuento plaquetario de aproximadamente un 10 % en los ensayos controlados con placebo con 14 mg de aubagio®, en comparación con el inicio.

La disminución en el recuento medio de glóbulos blancos se produjo durante las primeras 6 semanas y el recuento de glóbulos blancos permaneció bajo durante el tratamiento. En los estudios controlados con placebo, se observó un recuento de neutrófilos < $1,5 \times 10^9/l$ en el 16 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 7 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Se observó un recuento de linfocitos < $0,8 \times 10^9/l$ en el 12 % de los pacientes en tratamiento con 14 mg de aubagio®, en comparación con el 6 % de los pacientes en tratamiento con placebo. Al inicio, debe disponerse de un recuento reciente de células sanguíneas antes de comenzar el tratamiento con aubagio® y evaluarse durante este. Deben realizarse controles adicionales en función de los signos y los síntomas que sugieran infección.

Vacunación:

Dos estudios clínicos demostraron que las vacunas para el neoantígeno inactivado (primera vacuna) o para el antígeno de recuerdo (nueva exposición) fueron seguras y eficaces durante el tratamiento con aubagio®. El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar un riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización. En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han notificado casos muy raros de síndrome de stevens johnson o necrólisis epidérmica tóxica y reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (rmess).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de stevens johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato. En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida.

Neuropatía periférica:

Se han informado casos de neuropatía periférica en pacientes bajo tratamiento con aubagio®. La mayoría de estos pacientes mejoró luego de suspender el tratamiento con aubagio®. Sin embargo, se registró una amplia variabilidad en el resultado final. Por ejemplo, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió, mientras que otros presentaron síntomas persistentes. Si el paciente bajo tratamiento con aubagio® desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la suspensión de aubagio® y la aplicación de un procedimiento de eliminación acelerada.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 26/02/2020
- Información para prescribir versión 26/02/2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple debe iniciar y supervisar el tratamiento.

Posología

La dosis recomendada de teriflunomida es de 14 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

AUBAGIO se debe utilizar con precaución en pacientes de 65 o más años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia.

Insuficiencia renal

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave que no estén en diálisis.

No se evaluó a los pacientes con insuficiencia renal grave sometidos a diálisis. Teriflunomida está contraindicada en esta población.

Insuficiencia hepática

No será necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. Teriflunomida está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de teriflunomida en niños desde los 10 hasta menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para teriflunomida en niños de 0 a 10 años para el tratamiento de esclerosis múltiple. No se dispone de datos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua. AUBAGIO puede tomarse con o sin comida.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con teriflunomida y, a partir de entonces, siempre que los niveles de plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Se debe descartar el embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Mujeres en periodo de lactancia.

Pacientes con estados de inmunodeficiencia graves, por ejemplo, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Pacientes con un importante deterioro de la función de la médula ósea o con anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas. Pacientes con una infección activa grave, hasta que ésta se resuelva. Pacientes con insuficiencia renal grave en tratamiento con diálisis, ya que no hay experiencia clínica suficiente en este grupo de pacientes. Pacientes con hipoproteinemia grave, por ejemplo, síndrome nefrótico.

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Monitorización:

Antes del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida se debe evaluar:

- Presión arterial
- Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámico-pirúvica sérica (ALT/SGPT)
- Recuento sanguíneo completo incluyendo recuento de leucocitos y recuento de plaquetas.

Durante el tratamiento

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con teriflunomida se debe monitorizar:

- **Presión arterial o Controlar de forma periódica**
- **Alanina aminotransferasa/transaminasa glutámica-pirúvica sérica (ALT/SGPT) o Las enzimas hepáticas se deben evaluar cada dos semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento, y cada 8 semanas a partir de entonces o según los síntomas y signos clínicos, como náuseas sin explicación, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia o ictericia y/o orina oscura. Para elevaciones de ALT (SGPT) de entre 2 y 3 veces el límite superior normal, se debe realizar un control semanal.**
- **Se deben realizar recuentos sanguíneos completos según signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones) durante el tratamiento.**

Procedimiento de eliminación acelerada

Teriflunomida se elimina lentamente del plasma. Sin un procedimiento de eliminación acelerada, tarda una media de 8 meses en alcanzar concentraciones en plasma inferiores a 0,02 mg/l, aunque debido a la variación individual en el aclaramiento de las sustancias, puede tardar hasta 2 años. Se puede utilizar un procedimiento de eliminación acelerada en cualquier momento tras la interrupción del tratamiento con teriflunomida.

Efectos hepáticos

Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en pacientes en tratamiento con teriflunomida. Este aumento se observa mayoritariamente durante los 6 primeros meses de tratamiento.

El tratamiento con teriflunomida debe interrumpirse si se sospecha daño hepático; debe considerarse la interrupción del tratamiento con teriflunomida si se confirman enzimas hepáticas aumentadas (más del triple del LSN).

Los pacientes con una enfermedad hepática preexistente y/o que consuman cantidades importantes de alcohol pueden tener mayor riesgo de desarrollar enzimas hepáticas aumentadas al tomar teriflunomida y deben ser monitorizados estrechamente por si mostraran signos de enfermedad hepática.

Hipoproteinemia

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ya que la teriflunomida está altamente ligada a las proteínas y su unión depende de las concentraciones de albúmina, se espera que las concentraciones de teriflunomida libre en plasma aumenten en pacientes con hipoproteinemia, por ejemplo, con síndrome nefrótico. Teriflunomida no debe utilizarse en pacientes con situaciones de hipoproteinemia grave.

Presión arterial

Puede producirse una elevación de la presión arterial durante el tratamiento con teriflunomida. Debe comprobarse la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con teriflunomida y, de forma periódica, a partir de entonces. Se debe tratar adecuadamente el aumento de la presión arterial antes y durante el tratamiento con teriflunomida.

Infecciones

En pacientes con una infección activa grave, el inicio del tratamiento con teriflunomida se debe retrasar hasta su resolución.

En estudios controlados mediante placebo, no se observó un aumento de las infecciones graves con teriflunomida. No obstante, debido al efecto inmunomodulador de teriflunomida, si un paciente desarrolla una infección grave, se debe considerar la interrupción del tratamiento con AUBAGIO y se deben volver a valorar los beneficios y los riesgos antes de volver a iniciarlo. Debido a su prolongada semivida, se puede considerar la eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado.

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con AUBAGIO que notifiquen a un médico si sufren síntomas de infección. Los pacientes con infecciones activas agudas o crónicas no deben iniciar el tratamiento con AUBAGIO hasta su resolución.

Se desconoce la seguridad de teriflunomida en pacientes con tuberculosis latente, ya que no se realizó de forma sistemática un cribado de tuberculosis en los estudios clínicos. En pacientes positivos en las pruebas de diagnóstico de cribado de la tuberculosis, se debe realizar un tratamiento médico estándar antes de empezar el tratamiento con AUBAGIO.

Reacciones respiratorias

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) con teriflunomida durante la poscomercialización. Se han notificado casos de EPI y empeoramiento de EPI preexistente durante el tratamiento con leflunomida, el compuesto original de teriflunomida. El riesgo de padecer EPI aumenta en pacientes que tenían antecedentes de EPI mientras estaban en tratamiento con leflunomida.

EPI puede suceder de forma aguda en cualquier momento durante el tratamiento con una presentación clínica variable. EPI puede resultar mortal. Los síntomas pulmonares, de nueva aparición o empeoramiento de los mismos, como tos persistente y disnea, pueden ser motivo de interrupción del tratamiento y de exploraciones complementarias, según proceda. Si fuera necesaria la interrupción del tratamiento, se debe considerar el inicio de un procedimiento de eliminación acelerada.

Efectos hematológicos

Se observó un descenso medio del recuento de leucocitos (<15% de los niveles basales, Como precaución, debe haber un hemograma completo reciente disponible, que incluya fórmula leucocitaria y plaquetas, antes de iniciar el tratamiento con AUBAGIO y se debe valorar el hemograma completo durante el tratamiento con AUBAGIO según lo indiquen los signos y síntomas clínicos (por ejemplo, infecciones).

En pacientes con anemia, leucopenia y/o trombocitopenia preexistentes, así como en pacientes con deterioro de la función de la médula ósea o con riesgo de supresión de médula ósea, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas. Si tales efectos se producen, se debe considerar el procedimiento de eliminación acelerada (ver anteriormente) para reducir los niveles de teriflunomida en plasma.

En caso de reacciones hematológicas graves, incluyendo pancitopenia, se debe interrumpir el tratamiento con AUBAGIO y cualquier tratamiento mielosupresor simultáneo y se debe considerar un procedimiento de eliminación acelerada.

Reacciones cutáneas Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización (incluyendo síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con leflunomida, el compuesto original, también se han notificado casos muy raros de reacciones al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS).

En caso de estomatitis ulcerosa, se debe interrumpir la administración de teriflunomida. Si se observan reacciones cutáneas y/o de las mucosas que aumentan la sospecha de reacciones graves generalizadas de la piel (síndrome de Stevens Johnson o necrólisis epidérmica tóxica-síndrome de Lyell), se debe interrumpir el tratamiento con teriflunomida y otros posibles tratamientos asociados, e iniciar un procedimiento de eliminación acelerada de inmediato.

En tales casos, los pacientes no se deben reexponer a teriflunomida. Se han notificado casos nuevos de psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) y empeoramiento de la psoriasis preexistente durante el uso de teriflunomida. Se podría considerar la retirada del tratamiento y el inicio de un método de eliminación acelerada teniendo en cuenta la enfermedad y los antecedentes médicos del paciente.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes en tratamiento con AUBAGIO. La mayoría de los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento con AUBAGIO. Sin embargo, hubo una amplia variabilidad en el desenlace final, es decir, en algunos pacientes la neuropatía se resolvió y algunos pacientes tuvieron síntomas persistentes. Si un paciente en tratamiento con AUBAGIO desarrolla una neuropatía periférica confirmada, se debe considerar la interrupción del tratamiento con AUBAGIO y realizar un procedimiento de eliminación acelerada.

Vacunación

Dos estudios clínicos han mostrado que la vacunación con neoantígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con AUBAGIO. El uso de vacunas atenuadas vivas puede conllevar un riesgo de infecciones y, por tanto, se debe evitar.

Tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores

Ya que la leflunomida es el componente original de la teriflunomida, no se recomienda su administración simultánea.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha evaluado la administración conjunta de tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores utilizados para el tratamiento de la EM. Los estudios de seguridad, en los que la teriflunomida se administró de forma simultánea con interferón beta o acetato de glatirámico durante periodos de hasta un año, no revelaron ningún problema de seguridad específico, pero se observó un mayor índice de reacciones adversas en comparación con la monoterapia con teriflunomida. No se ha establecido la seguridad a largo plazo de estas combinaciones en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Cambio desde o a AUBAGIO.

Según los datos clínicos relacionados con la administración simultánea de teriflunomida con interferón beta o acetato de glatirámico, no se requiere un periodo de espera al iniciar teriflunomida tras interferón beta o acetato de glatirámico, o al iniciar interferón beta o acetato de glatirámico tras teriflunomida.

Debido a la larga semivida de natalizumab, la exposición simultánea y, por tanto, los efectos inmunes simultáneos, pueden darse hasta 2-3 meses después de la interrupción de natalizumab si AUBAGIO se inició de forma inmediata. Por tanto, se requiere precaución a la hora de cambiar pacientes de natalizumab a AUBAGIO.

Según la semivida de fingolimod, es necesario un intervalo de 6 semanas sin tratamiento para su eliminación de la circulación y un periodo de 1 a 2 meses para que los linfocitos vuelvan a sus niveles normales tras la interrupción de fingolimod. Si se inicia AUBAGIO durante este intervalo se provocará una exposición simultánea al fingolimod. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

En pacientes con EM, la mediana de $t_{1/2z}$ fue de aproximadamente 19 días tras dosis repetidas de 14 mg. Si se decide interrumpir el tratamiento con AUBAGIO, durante el intervalo de 5 semividas (aproximadamente 3,5 meses aunque puede ser más en algunos pacientes), comenzar otros tratamientos provocará una exposición simultánea a AUBAGIO. Esto puede provocar un efecto aditivo en el sistema inmunológico y, por tanto, se requiere precaución.

Lactosa

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ya que los comprimidos de AUBAGIO contienen lactosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Interferencia con la determinación de niveles de calcio ionizado

La medición de los niveles de calcio ionizado podrían mostrar falsas disminuciones de los valores cuando un paciente se esté tratando con leflunomida y/o teriflunomida (el metabolito activo de la leflunomida), dependiendo del tipo de analizador de calcio ionizado que se utilice (analizador de gases en sangre). Por lo tanto, la plausibilidad de la disminución observada en los niveles de calcio ionizados se debe cuestionar en pacientes sometidos a tratamiento con leflunomida o teriflunomida. En caso de mediciones dudosas, se recomienda determinar la concentración total de calcio en suero ajustado a la albúmina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Uso en hombres

Se considera que el riesgo de toxicidad embriofetal mediada por el hombre a través del tratamiento con teriflunomida es bajo.

Embarazo

Existen datos limitados relativos al uso de teriflunomida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Teriflunomida puede causar defectos graves de nacimiento si se administra durante el embarazo. Teriflunomida está contraindicada durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y después del tratamiento siempre que los niveles de teriflunomida en plasma estén por encima de 0,02 mg/l. Durante este periodo las mujeres deben consultar con el médico cualquier plan que tengan de interrumpir o cambiar de método anticonceptivo.

Se debe avisar a la paciente de que ante cualquier retraso en la menstruación o cualquier otro motivo que haga sospechar un embarazo, se debe avisar al médico de inmediato para que se realicen las pruebas de embarazo y, si fueran positivas, el médico y la paciente debe discutir los riesgos del embarazo. Es posible que reducir rápidamente el nivel de teriflunomida en sangre, mediante el procedimiento de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eliminación acelerada descrito a continuación, en el primer retraso de la menstruación, pueda reducir el riesgo para el feto.

En el caso de mujeres en tratamiento con teriflunomida que deseen quedarse embarazadas, el tratamiento debe interrumpirse y se recomienda realizar un procedimiento de eliminación acelerada para alcanzar más rápidamente una concentración inferior a 0,02 mg/l.

Sin un procedimiento de eliminación acelerada, los niveles de teriflunomida en plasma pueden ser superiores a 0,02 mg/l durante una media de 8 meses, sin embargo, en algunos pacientes alcanzar una concentración inferior a 0,02 mg/l puede tardar hasta 2 años. Así, deben medirse las concentraciones de teriflunomida en plasma antes de que una mujer comience a intentar quedarse embarazada. Cuando se determine que la concentración de teriflunomida en plasma es inferior a 0,02 mg/l, se deberá volver a determinar de nuevo tras un intervalo de, al menos, 14 días. Si, en ambas ocasiones, las concentraciones son inferiores a 0,02 mg/l, se espera que no haya riesgo para el feto.

Pueden solicitar más información respecto a las pruebas de muestras dirigiéndose al Titular de la Autorización de Comercialización o a su representante local.

Procedimiento de eliminación acelerada

Tras interrumpir el tratamiento con teriflunomida:

- **se administra colestiramina 8 g 3 veces al día durante un periodo de 11 días o, si esta dosificación no se tolera bien, se puede utilizar colestiramina 4 g tres veces al día, alternativamente se puede utilizar 50 g de carbón activado en polvo cada 12 horas durante 11 días.**

No obstante, después de realizar los procedimientos de eliminación acelerada, es necesario verificar mediante 2 pruebas separadas por un intervalo de, al menos, 14 días y esperar un mes y medio entre el primer resultado inferior a 0,02 mg/l y la fertilización.

Tanto la colestiramina como el carbón activado en polvo pueden afectar a la absorción de estrógenos y progestágenos, de forma que no se puede garantizar la anticoncepción fiable de los anticonceptivos orales durante el procedimiento de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado en polvo. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos alternativos.

Lactancia

Los estudios realizados en animales han mostrado que teriflunomida se excreta en la leche. Teriflunomida está contraindicada durante la lactancia materna.

Fertilidad

Los resultados de estudios en animales no han mostrado efecto en la fertilidad. Aunque no hay suficientes datos en humanos, no se anticipa ningún efecto en la fertilidad masculina o femenina.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 2267 pacientes fueron expuestos a teriflunomida (1155 a teriflunomida 7 mg y 1112 a teriflunomida 14 mg) una vez al día durante un periodo medio de unos 672 días en cuatro estudios controlados mediante placebo (1045 y 1002 pacientes para teriflunomida 7 mg y 14 mg, respectivamente) y un estudio comparativo activo (110 pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento con teriflunomida) en pacientes con formas recurrentes de EM (esclerosis múltiple recurrente, EMR).

Teriflunomida es el metabolito principal de leflunomida.

El perfil de seguridad de leflunomida en pacientes que sufren de artritis reumatoide y artritis psoriásica puede ser pertinente a la hora de prescribir teriflunomida en pacientes con EM.

El análisis combinado controlado mediante placebo se basó en 2047 pacientes con esclerosis múltiple recurrente tratados con teriflunomida una vez al día.

Con esta población de seguridad, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con teriflunomida fueron: cefalea, diarrea, aumento de ALT, náuseas y alopecia. En general, la cefalea, la diarrea, las náuseas y la alopecia, fueron de leves a moderadas, transitorias e infrecuentemente condujeron a la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas notificadas con AUBAGIO en los estudios controlados mediante placebo, notificadas para teriflunomida 7mg o 14mg en un rango superior al >1% frente a placebo, se muestran a continuación. Las frecuencias se definieron según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden descendente de gravedad.

Sistema de Clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Rara	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Gripe, Infección del tracto respiratorio superior,				Infecciones graves incluyendo sepsis ^a

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Infección del tracto urinario, Bronquitis, Sinusitis, Faringitis, Cistitis, Gastroenteritis viral, Herpes oral, Infección dental, Laringitis, Tiña del pie			
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia ^b , Anemia	Trombocitopenia leve (plaquetas <100 G/l)		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas leves			Reacciones de hipersensibilidad (inmediata o diferida) incluyendo anafilaxia y angioedema
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesia, Ciática, Síndrome del túnel carpiano,	Hiperestesia, Neuralgia, Neuropatía periférica		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones			
Trastornos vasculares		Hipertensión ^b			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas	Dolor en la zona superior del abdomen, Vómitos, Dolor dental			Pancreatitis, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa (ALT) elevada ^b	Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada ^b , Aspartato aminotransferasa elevada ^b			Hepatitis aguda
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					Dislipemia



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Erupción, Acné	Trastorno de las uñas			Reacciones cutáneas graves ^a , Psoriasis (incluida la psoriasis pustulosa) ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético, Mialgia, artralgia				
Trastornos renales y urinarios		Polaquiuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor, astenia ^a				
Exploraciones complementarias		Peso disminuido, Recuento disminuido de neutrófilos ^b , Recuento disminuido de leucocitos ^b , Creatin fosfoquinasa en sangre elevada				
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Dolor post-traumático			

^a: consultar la sección descripción detallada

^b: ver sección 4.4

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Alopecia

Se notificaron casos de alopecia con síntomas como afinamiento de pelo, pérdida de densidad, pérdida del pelo, asociados o no al cambio en la textura del pelo, en el 13,9% de los pacientes tratados con 14 mg de teriflunomida frente al 5,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos se describieron como difusos o generalizados por el cuero cabelludo (no se notificaron pérdidas de pelo totales) y se dieron, más a menudo, durante los 6 primeros meses y con una resolución en 121 de 139 pacientes (87,1%) tratados con teriflunomida 14 mg. La interrupción del tratamiento debida a la alopecia fue del 1,3% en los grupos de teriflunomida 14 mg, respectivamente, frente al 0,1% del grupo de placebo.

Efectos hepáticos

Durante los estudios controlados mediante placebo se detectó lo siguiente:

Aumentos de ALT (basados en datos de laboratorio) según estatus basal – Seguridad en los pacientes de los estudios controlados con placebo		
	placebo (N=997)	teriflunomida 14 mg (N=1002)
>3 LSN	66/994 (6,6%)	80/999 (8,0%)
>5 LSN	37/994 (3,7%)	31/999 (3,1%)
>10 LSN	16/994 (1,6%)	9/999 (0,9%)
>20 LSN	4 /994 (0,4%)	3/999 (0,3%)
ALT >3 LSN y TBILI >2 LSN	5/994 (0,5%)	3/999 (0,3%)

Se observaron leves aumentos de las transaminasas, con ALT igual o inferior a 3 veces LSN, con más frecuencia en los grupos tratados con teriflunomida que en los grupos tratados con placebo. La frecuencia de los aumentos por encima de 3 veces LSN y superior fue equilibrada entre los grupos de tratamiento. Estas elevaciones de las transaminasas se dieron, principalmente, en los 6 primeros meses de tratamiento y fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento. El tiempo de recuperación osciló entre meses y años

Efectos de la presión sanguínea

En los estudios controlados mediante placebo se estableció lo siguiente:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la presión arterial sistólica fue de >140 mm Hg en el 19,9% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 15,5% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial sistólica fue de >160 mm Hg en el 3,8% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 2,0% de los pacientes que recibieron placebo;
- la presión arterial diastólica fue de >90 mm Hg en el 21,4% de los pacientes que recibieron 14 mg/día en comparación con el 13,6% de los pacientes que recibieron placebo.

Infecciones

En estudios controlados por placebo, no se observaron incrementos en infecciones graves con teriflunomida 14 mg (2,7%) en comparación con placebo (2,2%). Infecciones graves oportunistas ocurrieron en 0.2% de cada grupo. Se han notificado pos-comercialización infecciones graves incluyendo sepsis, en algunos casos mortales.

Efectos hematológicos

En los ensayos placebo-control con AUBAGIO, se observó una disminución media que afectaba al recuento de glóbulos blancos (< 15 % respecto a los niveles basales, principalmente una disminución de neutrófilos y linfocitos), a pesar de que en algunos pacientes se observó una mayor disminución. La disminución en el recuento medio respecto a los niveles basales ocurrió durante las 6 primeras semanas, después se estabilizó con el tiempo durante el tratamiento, pero a niveles disminuidos (disminución de menos de un 15 % respecto al basal). El efecto en los eritrocitos ($< 2\%$) y en el recuento de plaquetas (<10 %) fue menos pronunciado.

Neuropatía periférica

En los estudios controlados mediante placebo, se notificaron casos de neuropatía periférica, incluyendo polineuropatía y mononeuropatía (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano) con más frecuencia en pacientes que recibían teriflunomida que en pacientes que recibían placebo. En los estudios pivotaes controlados mediante placebo, la incidencia de neuropatía periférica confirmada por los estudios de conducción nerviosa fue del 1,9% (17 pacientes de 898) con 14 mg de teriflunomida, en comparación con el 0,4% (4 pacientes de 898) con placebo. El tratamiento se interrumpió en 5 pacientes con neuropatía periférica con teriflunomida 14 mg. Se notificó la recuperación, tras interrumpir el tratamiento, de 4 de estos pacientes.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)

No parece que haya un mayor riesgo de malignidad con teriflunomida en la experiencia de los ensayos clínicos. El riesgo de malignidad, especialmente en los trastornos linfoproliferativos, aumenta con el uso de algunas otras sustancias que afectan al sistema inmunológico (efecto de clase).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves con teriflunomida post-comercialización.

Astenia

En estudios controlados con placebo, las frecuencias de la astenia fueron el 2,0%, 1,6% y 2,2% en el grupo placebo, teriflunomida 7 mg y teriflunomida 14 mg, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas de otros compuestos con teriflunomida

La principal ruta de biotransformación de teriflunomida es la hidrólisis. La oxidación es una forma menor.

Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores

La administración conjunta de dosis repetidas (600 mg una vez al día durante 22 días) de rifampicina (inductor de CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A), así como de un inductor de la P-glicoproteína transportadora de salida [P-gp] y la proteína resistente de cáncer de mama [BCRP] con teriflunomida (70 mg una sola dosis) provocó un descenso de aproximadamente el 40% en la exposición a teriflunomida. Rifampicina y otros inductores potentes conocidos del CYP y de los transportadores, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipérico se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colestiramina o carbón activado

Se recomienda que los pacientes que estén recibiendo teriflunomida no sean tratados con colestiramina o carbón activado ya que esto produce un descenso rápido y significativo de la concentración en plasma, a menos que se busque una eliminación acelerada. Se cree que el mecanismo reside en la interrupción del ciclo enterohepático y/o la diálisis gastrointestinal de teriflunomida.

Interacciones farmacocinéticas de teriflunomida con otros compuestos

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP2C8: repaglinida

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y AUC medios de repaglinida (1,7 y 2,4-veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el CYP2C8 in vivo.

Así, los medicamentos metabolizados por el CYP2C8, como repaglinida, paclitaxel, pioglitazona o rosiglitazona, se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en los anticonceptivos orales: 0,03 mg de etinilestradiol y 0,15 mg de levonorgestrel

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del etinilestradiol (1,58 y 1,54 veces respectivamente) y de la $C_{máx}$ y el AUC₀₋₂₄ medios del levonorgestrel (1,33 y 1,41 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida. Aunque no se espera que esta interacción afecte de manera adversa a la eficacia de los anticonceptivos orales, se debe considerar cuando se seleccione o ajuste el tratamiento anticonceptivo oral que se vaya a utilizar en combinación con teriflunomida.

Efecto de teriflunomida en el sustrato CYP1A2: cafeína

Las dosis repetidas de teriflunomida redujeron la $C_{máx}$ y el AUC medios de la cafeína (sustrato CYP1A2) en un 18% y un 55%, respectivamente, lo que sugiere que teriflunomida puede ser un inductor débil del CYP1A2 in vivo. Así, los medicamentos metabolizados por el CYP1A2 (como duloxetina, alosetron, teofilina y tizanidina) se deben utilizar con precaución durante el tratamiento con teriflunomida, ya que podría reducir la eficacia de estos medicamentos.

Efecto de teriflunomida en la warfarina

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis repetidas de teriflunomida no tuvieron efecto en la farmacocinética de S-warfarina, lo que indica que teriflunomida no es inhibidora ni inductora del CYP2C9. No obstante, se observó una reducción del 25% en el Cociente Normalizado Internacional (INR) cuando se administró teriflunomida conjuntamente con warfarina, en comparación con warfarina sola. Así, cuando se administre warfarina conjuntamente con teriflunomida, deberán realizarse un seguimiento y una monitorización estrecha del INR.

Efecto de teriflunomida en los sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT-3)

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y AUC medios del cefaclor (1,43 y 1,54 veces, respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida, lo que sugiere que teriflunomida inhibe el OAT3 in vivo. Por tanto, se recomienda tener precaución a la hora de administrar teriflunomida conjuntamente con sustratos de OAT3, como cefaclor, penicilina G, ciprofloxacino, indometacina, ketoprofeno, furosemida, cimetidina, metotrexato o zidovudina.

Efecto de teriflunomida en BCRP y/o sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos B1 y B3 (OATP1B1/B3)

Hubo un incremento de la $C_{máx}$ y el AUC medios de la rosuvastatina (2,65 y 2,51 veces respectivamente) tras la administración de dosis repetidas de teriflunomida.

No obstante, no hubo un impacto aparente de este aumento en la exposición de rosuvastatina en plasma en la actividad de la HMG-CoA reductasa. Para rosuvastatina, se recomendó una reducción de la dosis del 50% para la administración conjunta con teriflunomida. Para otros sustratos de BCRP (por ejemplo, metotrexato, topotecano, sulfasalazina, daunorubicina, doxorubicina) y la familia OATP, especialmente los inhibidores de la HMG-Co reductasa (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, metotrexato, nateglinida, repaglinida, rifampicina), la administración conjunta de teriflunomida también se debe realizar con precaución. Se debe monitorizar a los pacientes estrechamente por si se observaran signos y síntomas de exposición excesiva a los medicamentos y considerar la reducción de la dosis de estos medicamentos.

Adicionalmente la sala considera que se debe mantener la contraindicación antecedentes de hipersensibilidad a la leflunomida.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En cuanto al inserto versión 26/02/2020 e información para prescribir versión 26/02/2020 debe ajustarse al presente concepto.

**3.1.9.22. KEPRA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION
KEPRA SOLUCION ORAL
KEPRA TABLETAS 500MG
KEPRA TABLETAS 1000MG**

Expediente : 19999765 / 19975838 / 19936412 / 19936411
Radicado : 20201155392 / 20201155395 / 20201155397 / 20201155398
Fecha : 03/09/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

- Cada mL contiene 100 mg de Levetiracetam
- Cada mL contiene 100 mg de Levetiracetam
- Cada tableta recubierta contiene 500 mg de Levetiracetam
- Cada tableta recubierta contienen 1000 mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable
- Solución oral
- Tableta recubierta

Indicaciones:

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.
- levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:
- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





- convulsión tónico-clónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.

Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión NCDS 10 de 06 enero 2020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto e IPP versión NCDS 10 de 06 enero 2020**

Nueva dosificación

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos. No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

Para uso oral

KEPPRA Tabletas 500 mg

KEPPRA Tabletas 1000 mg

KEPPRA Solución Oral de 100 mg/mL

Para uso intravenoso

KEPPRA Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

Terapia complementaria

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis. La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg.

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años. Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina (CLcr) en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes
que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	≥ 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
		Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	≥ 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽⁴⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

⁽⁵⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. en adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con insuficiencia renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.

Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación.

Depresión y/o ideación suicida

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Comportamientos anormales y agresivos

Levetiracetam puede causar síntomas psicóticos y anormalidades del comportamiento incluyendo irritabilidad y agresividad. Los pacientes tratados con levetiracetam deberán monitorearse en cuanto al desarrollo de signos psiquiátricos que sugieran cambios en el ánimo y/o la personalidad importantes. Si se observan tales comportamientos, deberá considerarse la adaptación al tratamiento o la suspensión gradual. Si se considera la suspensión, por favor vea la sección Suspensión en Advertencias y Precauciones.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad. Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

Excipientes

Solución oral

La solución oral de levetiracetam 100 mg/ml incluye metil parahidroxibenzoato y propil parahidroxibenzoato que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

También incluye maltitol líquido; los pacientes con extraños problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este producto medicinal. Contiene glicerol, el cual puede causar dolor de cabeza, malestar estomacal y diarrea.

Solución para infusión

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Este producto medicinal contiene 2.5 mmol (o 57 mg) de sodio por dosis individual máxima (0.83 mmol (o 19 mg) por vial). Debe ser tomado en consideración por los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Nuevas reacciones adversas

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post- Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión abiertos correspondientes, así como con la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Acta No. 22 de 2020 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co





Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal, delirio

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia, alteración al andar, encefalopatía

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Rara: lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

*** La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con los pacientes no japoneses.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam. Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

El caso de encefalopatía generalmente ocurre al inicio del tratamiento (pocos días hasta unos cuantos meses) y fue reversible después de la suspensión del tratamiento.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población Pediátrica

En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios controlados con placebo y de extensión abiertos. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios controlados con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia postcomercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos controlados con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio doble ciego, controlado con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo.

Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

estudio abierto de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

3.1.9.23. RYDAPT 25 mg CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20117428
Radicado : 20201158436
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada cápsula blanda contiene 25 mg de Midostaurina

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (lma) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en flt3.

Contraindicaciones:

Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con rydapt hasta que el recuento sea igual o superior a $1 \times 10^9/l$, en los pacientes con lma, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, en los pacientes con ms avanzada, como se recomienda en las tablas 1 y 2. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con rydapt.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con rydapt.

Disfunción cardíaca

En los estudios sobre ms avanzada con rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (icc), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (fevi). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre lma no se observaron diferencias en la disfunción de la fevi o la icc entre el grupo tratado con rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo más quimioterapia. En pacientes en riesgo, rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (al inicio del tratamiento y durante el mismo).

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los nci - ctcae).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que rydapt cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

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:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión No. 2020-PSB/GLC-1098-s de fecha de distribución el 29 de abril de 2020
- Decalaración sucinta versión No. 2020-PSB/GLC-1098-s de fecha de distribución el 29 de abril de 2020

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

Nueva dosificación

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de RYDAPT es de 50 mg dos veces al día. RYDAPT se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 **Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de RYDAPT en pacientes con LMA**

Criterios	Administración de RYDAPT
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 (RAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia (RAN $<1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child- Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child- Pugh).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado eficacia y seguridad en menores de 18 años, por tanto, Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclínas, fludarabina y citarabina.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

RYDAPT debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. RYDAPT debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas. Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las cápsulas de RYDAPT deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada. En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de RYDAPT, sino la dosis prevista siguiente.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones

Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento. En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con RYDAPT hasta que el RAN sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, como se recomienda en la Tabla 1.

Se debe suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con RYDAPT.

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con RYDAPT. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con RYDAPT.

Disfunción Cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los brazos de Rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes en riesgo, debe utilizarse Rydapt con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento). Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con midostaurina, sin embargo, no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación de QTc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos).

Si Rydapt se tomara con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT se debe considerar valorar el intervalo QT por ECG.

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que RYDAPT puede ser dañino para el feto cuando se administra a mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto.

Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado. Se desconoce si Rydapt puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, las mujeres que usen anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben usar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Como no puede descartarse que RYDAPT cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con RYDAPT y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos

Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclinas, fludarabina y citarabina, debido al riesgo de prolongación del período de recuperación hematológica (p. ej., trombocitopenia y neutropenia severas prolongadas)

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

LMA - Resumen del perfil toxicológico

La evaluación de la seguridad de RYDAPT (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3 se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir RYDAPT o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m² los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con RYDAPT o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 205 pacientes que pasaron a la fase de mantenimiento (120 en el grupo de RYDAPT y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición en la fase de mantenimiento fue de 11 meses para ambos grupos (rango: 16 a 520 días y 22 a 381 días para los pacientes del grupo de Rydapt y del placebo, respectivamente).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 9,2% de los pacientes del grupo de RYDAPT y en el 6,2% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la retirada del tratamiento en el grupo de RYDAPT fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron RYDAPT más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 2 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3 del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 3 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3I.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Infecciones e infestaciones					
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	15,7	9,9	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,5	83,0	Muy frecuente
Petequia	35,8	27 18,6	1,2 20	0,6 22,7	Muy frecuente
Linfopenia ²	16,6				Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Temblores	3,9	1,8	0	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	0,9	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	3,9	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	0,9	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente
Vómitos	60,7	52,7	2,9	4,5	Muy frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,5	Muy frecuente
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente

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



Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	RYDAPT + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,6	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	3,2	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Hiperglucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,6	0,3	Frecuente

¹En los centros de los estudios de América del Norte se recopilaban todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaban los grados 3 y 4. Por lo tanto, los eventos adversos de todos los grados se resumen solo en los pacientes de los centros de los estudios no norteamericanos, mientras que los eventos adversos de los grados 3 y 4 se resumen en los pacientes de todos los centros de los estudios.

² Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento; véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

Tabla 3 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio de grado 3 o 4

Anomalías de laboratorio	RYDAPT 50 mg dos veces al día (N = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (N = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	85,8	86,9	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	78,6	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,4	6,0	Muy frecuente

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





Anomalías de laboratorio	RYDAPT 50 mg dos veces al día (N = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (N = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,4	14,9	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con RYDAPT en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia $\geq 5\%$ entre el grupo de RYDAPT y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hematológicas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron RYDAPT o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hematológicas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes con RYDAPT durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas retiradas (1,2% en el grupo de RYDAPT frente al 0% en el grupo del placebo).

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Trastornos gastrointestinales

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Trastornos gastrointestinales

El porcentaje de retiradas del tratamiento fue bajo: solo 3 (2,1%) pacientes abandonaron el tratamiento debido a náuseas, 2 (1,4%) por vómitos y 1 (0,7%) por diarrea. La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 6 meses de tratamiento y se resolvieron satisfactoriamente con un medicamento preventivo de apoyo.

Nuevas interacciones

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos in vitro indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, RYDAPT puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas in vivo.

Efecto de otros medicamentos sobre RYDAPT

Los fármacos o sustancias que afectan la actividad de la CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por lo tanto, la seguridad y la eficacia de RYDAPT.

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado de equilibrio con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{máx}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad. Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado de equilibrio en un subgrupo de

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes ($n = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{mín}$) en el estado de equilibrio se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de RYDAPT con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{mín}$). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina, la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado de equilibrio con una sola dosis de midostaurina disminuyó la $C_{máx}$ de midostaurina en un 73% y el $AUC_{0-\infty}$ en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de RYDAPT con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

Efecto de RYDAPT sobre otros medicamentos

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4.

Por otro lado, datos in vitro indican que la midostaurina y sus metabolitos activos pueden inhibir la glucoproteína P (gp-P), la BCRP o la OATP1B1. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de los transportadores gp-P (p. ej., paclitaxel), BCRP (p. ej., atorvastatina) o OATP1B1 (p. ej., digoxina) deben usarse

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

La midostaurina, el CGP62221 y el CGP52421 pueden inducir los siguientes citocromos: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5. Además, pueden inhibir los siguientes: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5. Debido a la ausencia de datos clínicos, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de estos citocromos deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima.

Interacciones con alimentos

Véase el subapartado Absorción del apartado Farmacología Clínica

En cuanto a la Información para prescribir versión No. 2020-PSB/GLC-1098-s de fecha de distribución el 29 de abril de 2020 y Declaración sucinta versión No. 2020-PSB/GLC-1098-s de fecha de distribución el 29 de abril de 2020 se deben ajustar al presente concepto.

3.1.9.24. DEXILANT 30 MG DEXILANT 60 MG

Expediente : 20050924 / 20060384
Radicado : 20201159662 / 20201159722
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

- Cada cápsula de liberación retardada contiene 30 mg de Dexlansoprazol (granulo LL 7,5mg de Dexlansoprazol + granulo H 22,5mg de Dexlansoprazol)
- Cada cápsula de liberación retardada contiene 60 mg de Tak -390 MR (compuesto por 58 mg de granulos LS + 210 mg de granulos -H) equivalentes a Dexlansoprazol

Forma farmacéutica:

- Cápsula de liberación retardada
- Cápsula con cubierta entérica

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Dexilant®, está indicado para la cicatrización y alivio de la sintomatología de todos los grados de esofagitis erosiva. Una vez obtenida la cicatrización, también está indicado para mantener al paciente libre de recurrencias y en el tratamiento de la acidez gástrica o pirosis (diurna y nocturna), asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con ibp puede asociarse con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia a largo plazo con ibp (un año o más).

Clostridium difficile:

La terapia con ibp puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

La hipomagnesemia rara vez se ha informado en pacientes tratados con ibp durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.}

Influencia en la absorción de vitamina b-12:

El tratamiento diario con medicamentos supresores de ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede provocar malabsorción de cianocobalamina (vitamina b-12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con condiciones hipersecretoras patológicas que requieren

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina b-12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina a (cga) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de cga.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (lecs)7:

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (lecs). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Inhibidores de la proteasa del vih:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del vih cuya absorción depende del ph ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al dexlansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 9.0
- Información para prescribir versión 9.0

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 9.0**
- **Información para prescribir versión 9.0**

Nueva dosificación

Indicaciones terapéuticas	Posología
Cicatrización de todos los grados de EE	La dosis recomendada es de 60 mg/día hasta 8 semanas
Mantenimiento de la cicatrización de EE	La dosis recomendada es de 30 mg/día*
Tratamiento de acidez gástrica o pirosis asociada con ERGE no erosiva sintomática	La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 4 semanas

* En pacientes con esofagitis erosiva moderada o grave, se puede usar una dosis de mantenimiento de 60 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal.

Función hepática deteriorada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Considere una dosis diaria máxima de 30 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C).

Método de administración

Cápsulas de liberación retardada de dexlansoprazol – Opciones de administración

Administración oral

Puede tomarse sin tener en cuenta el horario de ingesta de alimentos.

La cápsula puede tomarse entera.

No debe masticarse.

Para pacientes que tienen dificultad para tragar cápsulas, consulte las instrucciones para la administración

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Dexilant se encuentra contraindicado en la coadministración con rilpivarina.”

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede asociarse con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





aumentó en los pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia a largo plazo con IBP (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

La hipomagnesemia rara vez se ha informado en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. La hipomagnesemia puede conducir a hipocalcemia y/o hipocalcemia.

Influencia en la absorción de vitamina B-12:

El tratamiento diario con medicamentos supresores de ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede provocar malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con condiciones hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B-12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)6:

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian en casos infrecuentes con la aparición de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar interrumpir el tratamiento con Dexilant®. La aparición de LECS en el tratamiento previo con IBP puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al dexlansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes. Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Nuevas reacciones adversas

Efectos indeseables

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del etiquetado:

- Nefritis intersticial aguda
- Diarrea asociada a *Clostridium difficile*
- Fractura de hueso
- Lupus eritematoso cutáneo y sistémico
- Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B12)
- Hipomagnesemia *, Hipocalcemia* [1] e Hipocalcemia * [1]
- Pólipos de glándulas fúndicas

* La hipocalcemia y/o hipocalcemia pueden estar relacionadas con la aparición de hipomagnesemia

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Adultos

La seguridad de DEXILANT se evaluó en 4548 pacientes adultos en ensayos clínicos controlados y de un solo brazo, incluidos 863 pacientes tratados durante al menos seis meses y 203 pacientes tratados durante un año. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 18 y 90 años (mediana de edad 48 años), con 54% mujeres, 85% caucásicas, 8% negras, 4% asiáticas y 3% otras razas. Se llevaron a cabo seis ensayos clínicos controlados aleatorios para el tratamiento de EE, mantenimiento de EE curado y ERGE sintomática, que incluyeron 896 pacientes con placebo, 455 pacientes con DEXILANT 30 mg, 2218 pacientes con DEXILANT 60 mg y 1363 pacientes con lansoprazol 30 mg una vez al día.

Reacciones adversas comunes

En la Tabla 2 se presentan las reacciones adversas más comunes (> 2%) que ocurrieron con una mayor incidencia de DEXILANT que el placebo en los estudios controlados.

Reacciones Adversas Comunes en Estudios Controlados en Adultos					
Reacción adversa	Placebo (N = 896) %	DEXILANTE 30 mg (N = 455) %	DEXILANTE 60 mg (N = 2218) %	DEXILANTE Total (N = 2621) %	Lansoprazol 30 mg (N = 1363) %
Diarrea	2.9	5.1	4.7	4.8	3.2
Dolor abdominal	3.5	3.5	4.0	4.0	2.6
Náuseas	2.6	3.3	2.8	2.9	1.8
Infección del tracto respiratorio superior	0.8	2.9	1.7	1.9	0.8
Vómitos	0.8	2.2	1.4	1.6	1.1
Flatulencia	0.6	2.6	1.4	1.6	1.2

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas que resultan en discontinuación En estudios clínicos controlados, la reacción adversa más común que condujo a la interrupción del tratamiento con DEXILANT fue diarrea (0,7%).

Reacciones adversas menos comunes

Otras reacciones adversas que se informaron en estudios controlados con una incidencia de menos del 2% se enumeran a continuación por sistema corporal:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, linfadenopatía
- Trastornos cardíacos: angina, arritmia, bradicardia, dolor torácico, edema, infarto de miocardio, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: dolor de oído, tinnitus, vértigo
- Trastornos endocrinos: bocio
- Trastornos oculares: irritación ocular, hinchazón ocular
- Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, sensibilidad abdominal, heces anormales, molestias anales, esófago de Barrett, bezoar, ruidos intestinales anormales, olor respiratorio, colitis microscópica, pólipo colónico, estreñimiento, boca seca, duodenitis, dispepsia, disfagia, enteritis, eructos, esofagitis, pólipo gástrico, gastritis, gastroenteritis, trastornos gastrointestinales, trastornos de hipermotilidad gastrointestinal, ERGE, úlceras gastrointestinales y perforación, hematemesis, hematoquecia, hemorroides, vaciado gástrico deteriorado, intestino irritable síndrome, heces mucosas, ampollas en la mucosa oral, defecación dolorosa, proctitis, parestesia oral, hemorragia rectal, arcadas
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: reacción adversa al medicamento, astenia, dolor de pecho, escalofríos, sensación anormal, inflamación, inflamación de la mucosa, nódulo, dolor, pirexia
- Trastornos hepatobiliares: cólico biliar, colelitiasis, hepatomegalia.
- Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad
- Infecciones e infestaciones: infecciones por candida, gripe, nasofaringitis, herpes oral, faringitis, sinusitis, infección viral, infección vulvovaginal.
- Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento: caídas, fracturas, esguinces articulares, sobredosis, dolor de procedimiento, quemaduras solares
- Investigaciones de laboratorio: aumento de ALP, aumento de ALT, aumento de AST, disminución / aumento de bilirrubina, aumento de creatinina en sangre, aumento de gastrina en sangre, aumento de glucosa en sangre,

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- aumento de potasio en sangre, prueba de función hepática anormal, recuento de plaquetas disminuido, aumento de proteína total, aumento de peso
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: cambios en el apetito, hipercalcemia, hipocalemia.
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, artritis, calambres musculares, dolor musculoesquelético, mialgia Trastornos del sistema nervioso: alteración del gusto, convulsiones, mareos, dolores de cabeza, migraña, deterioro de la memoria, parestesia, hiperactividad psicomotora, temblor, neuralgia del trigémino
 - Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios en la libido
 - Trastornos renales y urinarios: disuria, micción urgente
 - Trastornos del sistema reproductor y de los senos: dismenorrea, dispareunia, menorragia, trastorno menstrual
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: aspiración, asma, bronquitis, tos, disnea, hipo, hiperventilación, congestión del tracto respiratorio, dolor de garganta Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: acné, dermatitis, eritema, prurito, erupción cutánea, lesión cutánea, urticaria Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, sofocos, hipertensión.

Las reacciones adversas adicionales que se informaron en un ensayo de brazo único a largo plazo y que el médico tratante consideró relacionadas con DEXILANT incluyeron: anafilaxia, alucinación auditiva, linfoma de células B, bursitis, obesidad central, colecistitis aguda, deshidratación, diabetes mellitus, disfonía, epistaxis, foliculitis, gota, herpes zoster, hiperlipidemia, hipotiroidismo, aumento de neutrófilos, disminución de MCHC, neutropenia, tenesmo rectal, síndrome de piernas inquietas, somnolencia, amigdalitis.

Pediatría

La seguridad de DEXILANT se evaluó en ensayos clínicos controlados y de un solo brazo que incluyó 166 pacientes pediátricos, de 12 a 17 años de edad para el tratamiento de ERGE sin erosión sintomática, la curación de EE, el mantenimiento de EE curado y el alivio de la acidez estomacal.

El perfil de reacción adversa fue similar al de los adultos. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron dolor de cabeza, dolor abdominal, diarrea, nasofaringitis y dolor orofaríngeo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Otras reacciones adversas Consulte la información de prescripción completa de lansoprazol para otras reacciones adversas no observadas con DEXILANT.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante la aprobación posterior de DEXILANT. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática. Trastornos del oído y del laberinto: sordera. Trastornos oculares: visión borrosa. Trastornos gastrointestinales: edema oral, pancreatitis, pólipos de glándula fúndica. Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema facial. Trastornos hepatobiliares. Trastornos del sistema inmunitario de la hepatitis: shock anafiláctico (que requiere intervención de emergencia), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (algo mortal) Infecciones e infestaciones: diarrea asociada a *Clostridium difficile* Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipomagnesemia, hiponatremia Trastornos del sistema musculoesquelético: fractura ósea Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: edema faríngeo, opresión en la garganta Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea generalizada, vasculitis leucocitoclástica.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos del dexlansoprazol en otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH:

El dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dextansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de dextansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y en algunos casos podría ser necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dextansoprazol.

Warfarina:

La administración concomitante de dextansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina ni a la razón internacional normalizada (INR). Sin embargo, ha habido informes de aumento de la INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP y warfarina concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dextansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar un control para detectar aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

Tacrolimus:

La administración concomitante de dextansoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o lentos de CYP2C19.

Drogas antirretrovirales:

El efecto de los IBPs sobre los medicamentos antirretrovirales es variable. La importancia clínica y los mecanismos detrás de estas interacciones no siempre se conocen. El aumento de la exposición de otros medicamentos antirretrovirales (por ejemplo, saquinavir) cuando se usa concomitantemente con dextansoprazol puede aumentar la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales. Consulte la información de prescripción de saquinavir y controle las posibles toxicidades de saquinavir.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos de otros medicamentos en dexlansoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica de dexlansoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al dexlansoprazol.

3.1.9.25. TECTA 20 MG TECTA 40 MG

Expediente : 20035774 / 20035776
Radicado : 20201159742 / 20201159748
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

- Cada tableta de liberación retardada contiene 20 mg de Pantoprazol
- Cada tableta de liberación retardada contiene 40 mg de Pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta de liberación retardada

Indicaciones:

El pantoprazol magnésico dihidratado tecta®, está indicado en el tratamiento de enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico tales como: enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico (e.g. Pirosis, dolor al deglutir asociado a regurgitación) enfermedad por reflujo gastroesofágico (erge) grados i-iv savary/miller, prevención de recaídas de esofagitis por reflujo y terapia de mantenimiento de largo plazo, erge nocturno, manifestaciones extraesofágicas de erge, esofagitis por reflujo gastroesofágico pediátrico (grados ic/ii vandenplas) hernia hiatal, lesiones refractarias a tratamiento con antagonista h2, úlcera gástrica y duodenal, enfermedades asociadas a úlceras pépticas asociadas a infección por helicobacter pylori que requieren de erradicación (está infección requiere de tratamiento adicional con antibióticos), control del síndrome de zollinger-ellison, gastritis erosiva, gastritis medicamentosa (por aines y otros),

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



duodenitis aguda y crónica, dispepsia funcional, como profilaxis de broncoaspiración previo a cirugía (síndrome de mendelson).

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con inhibidores de la bomba de protones (ibp) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñecas o columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples y terapia con ibp a largo plazo (un año o más).

Clostridium difficile:

La terapia con ibp puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

Ha sido reportada de forma infrecuente en pacientes tratados con ibp durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Inhibidores de la proteasa del vih:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del vih cuya absorción depende del ph ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia en la absorción de vitamina b12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima el ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina b12) causada por hipo o achlorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina b12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECA):

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian en casos infrecuentes con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECA). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar interrumpir el tratamiento con Tecta®. La aparición de LECA en el tratamiento previo con IBP puede aumentar el riesgo de LECA con otros IBP.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Inserto versión 5.0
- Información para prescribir versión 5.0

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 5.0**
- **Información para prescribir versión 5.0**

Nueva dosificación

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores:

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Adultos:

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de úlcera

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





gástrica. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Una úlcera duodenal generalmente cura dentro de 2 semanas. Si un período de tratamiento de 2 semanas no es suficiente, se logrará la curación en casi todos los casos dentro de otras 2 semanas.

Erradicación de *H. Pylori* en combinación con antibióticos apropiados

En pacientes con *H. pylori* positivos con úlceras gástricas y duodenales, se debe lograr la erradicación del germen mediante terapia de combinación. Deben tenerse en cuenta las directrices locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) sobre la resistencia bacteriana y el uso y la prescripción adecuados de agentes antibacterianos.

La terapia de primera línea recomendada para la erradicación de *H. pylori* es la siguiente; a) 40 mg de pantoprazol al día + dos veces al día, 1000 mg de amoxicilina + dos veces al día 250-500 mg de claritromicina Según el patrón de resistencia a los antibióticos y el nivel de erradicación, se pueden administrar tabletas de pantoprazol (40 mg dos veces al día) con antibióticos alternativos (p. ej., metronidazol, tinidazol con o sin sales de bismuto) según las recomendaciones o directrices nacionales para la erradicación de *H. pylori*.

La terapia combinada para la erradicación de la infección por *H. pylori* generalmente se implementa durante 7 días en general y puede prolongarse por otros 7 días hasta una duración total de hasta dos semanas. Si, para asegurar la curación de las úlceras, está indicado un tratamiento adicional con pantoprazol, se deben considerar las recomendaciones de dosis para úlceras duodenales y gástricas.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas

Para el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger- Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas, los pacientes deben comenzar su

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (2 tabletas de pantoprazol 40 mg). Después de eso, la dosis se puede aumentar o disminuir según sea necesario usando medidas de secreción de ácido gástrico como orientación. Con dosis superiores a 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Un aumento temporal de la dosis superior a 160 mg de pantoprazol es posible, pero no debe aplicarse más de lo necesario para un control adecuado del ácido.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger- Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras no es limitada y debe adaptarse de acuerdo con las necesidades clínicas.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de la tercera edad:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de Pantoprazol 40 mg en niños menores de 12 años debido a los datos limitados sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pantoprazol 40 mg no se debe utilizar en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en tratamiento combinado (p. ej. amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con disfunción hepática moderada a grave, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al ingrediente activo, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñecas o columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples y terapia con IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia:

Ha sido reportada de forma infrecuente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones. La hipomagnesemia puede conducir a hipocalcemia y/o hipocalcemia.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia en la absorción de vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima el ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o achlorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)2:

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian en casos infrecuentes con la aparición de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar interrumpir el tratamiento con Tecta®. La aparición de LECS en el tratamiento previo con IBP puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el pantoprazol magnésico tiene un perfil de seguridad similar al de 40 mg de pantoprazol sódico y, por lo tanto, no se esperan diferencias en las reacciones adversas entre las dos sales. Esto ha sido confirmado por la experiencia poscomercialización con pantoprazol magnésico.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas con pantoprazol en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización. La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1 / 1,000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $<1 / 1,000$); muy raro ($<1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia posterior a comercialización

Clasificación por órganos/sistemas/frecuencia*	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>		Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>		Hiperlipidemias; Cambios de peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia; <u>Hipocalcemia*</u> ; <u>Hipocalemia*^[1]</u>
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Trastornos del sueño	Depresión	Desorientación	Alucinación; Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Dolor de cabeza; Mareo	Trastornos del gusto		
<i>Trastornos oculares</i>		Alteraciones en la visión/visión borrosa		

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea; Náuseas/ vómitos; Distensión hinchazón abdominal; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Falla hepatocelular
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción / exantema; erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidad
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Artralgia; Mialgia		Fractura de muñeca, cadera y columna
<i>Trastornos renales y urinarios</i>				Nefritis intersticial
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Ginecomastia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Astenia; Fatiga y malestar general	Aumento de la temperatura corporal; Edema periférico		

*La hipocalcemia v/o hipocalcemia pueden estar relacionadas con la aparición de hipomagnesemia (ver 4.4. Advertencias especiales y precauciones especiales de uso) ^[1]

3.1.9.26. ZURCAL 20 MG GRAGEAS ZURCAL 40 MG ZURCAL IV POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 229958 / 203129 / 20039985
Radicado : 20201159755 / 20201159759 / 20201159760
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

- Cada gragea contiene 20 mg de Pantoprazol
- Cada tableta con cubierta entérica contiene 40 mg de Pantoprazol
- Cada ampolla contiene 40 mg de Pantoprazol

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica:

- Tableta con cubierta entérica
- Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Alternativo y coadyuvante en la terapia de mantenimiento en úlcera gástrica, úlcera duodenal, y esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto o producto combinado. Embarazo y lactancia.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con ibp puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca o la columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis; se define como múltiples dosis diarias y terapia ibp a largo plazo (un año o más).

Clostridium difficile:

La terapia con ppi puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por clostridium difficile

Hipomagnesemia:

Se ha notificado raramente en pacientes tratados con ibp durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Influencia en la absorción de vitamina b12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima los ácidos durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina b12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de zollinger-ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina b12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina a (cga) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de cga.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (lecs)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (lecs). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del vih:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del vih cuya absorción depende del ph ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica. Los inhibidores de la bomba de protones (ibp) se asocian a casos muy infrecuentes de una reacción conocida como lupus eritematoso cutáneo subagudo (lecs), esta reacción se caracteriza por lesiones eritematosas en zonas expuestas al sol acompañadas de artralgias. En caso de presentarse, se debe solicitar atención médica y considerar la interrupción del tratamiento con zurcal i.v. Polvo liofilizado para solución inyectable. La

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparición de lecs con el tratamiento de ibp previo, puede aumentar el riesgo de lecs con otros ibp

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 7.0
- Información para prescribir versión 7.0

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión 7.0**
- **Información para prescribir versión 7.0**

Nueva dosificación

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Formulación	Posología
Úlcera gástrica	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.
Úlcera duodenal	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Una úlcera duodenal por lo general se cura dentro de 2 semanas. Si un período de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, la cura se logrará en la mayoría de los casos dentro de otras 2 semanas.
	IV 40 mg IV	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.
Esofagitis por reflujo	Tabletas de 20 mg	Enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico: La dosis oral recomendada es de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día. El alivio de los síntomas por lo general se logra dentro de 2-4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio de los síntomas normalmente se logrará en otras 4 semanas. Cuando se ha conseguido el alivio de los síntomas, los síntomas recurrentes pueden ser controlados mediante un régimen bajo demanda de 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. Un cambio a un tratamiento continuo puede ser considerado en caso de que el control satisfactorio de los síntomas no pueda ser mantenido con el tratamiento bajo demanda.
	Tabletas de 20 mg	Manejo a largo plazo y prevención de la recaída de la esofagitis de reflujo: Para el manejo a largo plazo, se recomienda una dosis de mantenimiento de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día, aumentando a 40 mg de pantoprazol al día si se produce una recaída. Después de la cura de la recaída la dosis se puede reducir de nuevo a 20 mg de pantoprazol.
	Tabletas 40 mg	Esofagitis de Reflujo: 40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.

Nuevas contraindicaciones

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al ingrediente activo, o a cualquiera de los excipientes del producto o producto combinado. Embarazo y lactancia.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca o la columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis; se define como múltiples dosis diarias y terapia IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium Difficile

Hipomagnesemia:

Se ha notificado raramente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones. La hipomagnesemia puede conducir a hipocalcemia y/o hipocalcemia.

Influencia en la absorción de vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima los ácidos durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se asocian en casos infrecuentes con la aparición de Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar interrumpir el tratamiento con Zurcal®. La aparición de LECS en el tratamiento previo con IBP puede aumentar el riesgo de LECS con otros IBP.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Nuevas reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas a los medicamentos notificadas con pantoprazol en los estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización. La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): Muy frecuente (≥ 1 /

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



10); frecuente ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1 / 1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1 / 10,000$ a $< 1 / 1,000$); muy raro ($< 1 / 10,000$); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 1: Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas/frecuencia	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
<i>Trastornos metabólicos y nutricionales</i>			Hiperlipidemia; Cambios de peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia; Hipocalcemia* ⁽¹⁾ Hipocalcemia* ⁽¹⁾
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Trastornos del sueño	Depresión	Desorientación	Alucinación; Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Dolor de cabeza; Mareo	Trastornos del gusto		
<i>Trastornos oculares</i>			Alteraciones en la visión /visión		
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Diarrea; Náuseas vómitos; Distensión e hinchazón abdominal; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal			
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Aumento de enzimas hepáticas	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Falla Hepatocehular
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción/ exantema /erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme;
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			Artralgia; Mialgia		Fractura de la muñeca, la cadera y la columna vertebral
<i>Trastornos renales y urinarios</i>					Nefritis intersticial

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			Ginecomastia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Tromboflebitis en el lugar de la inyección †	Astenia; Fatiga y malestar general	Aumento de la temperatura corporal; Edema periférico		

La hipocalcemia y/o hipocalemia pueden estar relacionados con la aparición de hipomagnesemia (ver 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso).

† Aplicable solamente a pantoprazol 40 mg I.V.

3.1.9.27. ZEPATIER TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115062
Radicado : 20201157662
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 100 mg de Grazoprevir + 50 mg de Elbasvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Zepatier® está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (chc por sus siglas en inglés) genotipos 1 y 4 en adultos.

Contraindicaciones:

Zepatier® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al elbasvir, grazoprevir, o cualquiera de sus componentes.

Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (child-pugh b) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. Zepatier® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático severo (child-pugh c) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir y el aumento del riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (alt).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Zepatier® está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido transportador de anión orgánico 1b (oatp1b), ya que se conoce o espera aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir tales como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, o ciclosporina, debido al aumento del riesgo de elevaciones de la alt.

Zepatier® está contraindicado con medicamentos que son fuertes inductores del citocromo p450 3a (cyp3a), tales como fenitoina, carbamazepina, o hierba de san juan (*hypericum perforatum*), o con efavirenz debido a las significativas disminuciones esperadas en las concentraciones plasmáticas del elbasvir o grazoprevir y en la pérdida de respuesta.

Zepatier® está contraindicado con rifampina debido a un aumento significativo inicial en la concentración plasmática del grazoprevir en la coadministración (debido a la inhibición del oatp1b), seguido por disminuciones en las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir durante la coadministración continuada (debido a la fuerte inducción del cyp3a).

Si zepatier® se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones con ribavirina o sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción de ribavirina o sofosbuvir para la lista de contraindicaciones de la ribavirina o del sofosbuvir.

Precauciones y advertencias

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b en pacientes coinfectados con vhc y vhb

Se ha informado sobre la reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) en pacientes coinfectados con vhc / vhb que se estaban sometiendo o habían completado el tratamiento con antivirales de acción directa para vhc, y que no estaban recibiendo terapia antiviral para el vhb. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos en pacientes que son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis b (hbsag) y también en pacientes con evidencia serológica de infección por vhb resuelta (es decir, hbsag negativo y hepatitis b central (anti- hbc) positivo). La reactivación del vhb también se ha informado en pacientes que reciben ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de reactivación del vhb asociado con el tratamiento con antivirales de acción directa contra el vhc puede aumentar en estos pacientes.

La reactivación del vhb se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del vhb que se manifiesta como un aumento rápido en el nivel sérico de adn del vhb. En pacientes con

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infección resuelta por vhb puede ocurrir una reaparición de hbsag. La reactivación de la replicación del vhb puede ir acompañada de hepatitis, es decir, un aumento en los niveles de aminotransferasa; y, en casos graves, pueden ocurrir aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Evalúe a todos los pacientes en busca de evidencia de infección actual o previa por vhb mediante la medición de hbsag y anti-hbc antes de iniciar el tratamiento del vhc con zepatier. En pacientes con evidencia serológica de infección por vhb, vigilar los signos clínicos y de laboratorio de brote de hepatitis o reactivación del vhb durante el tratamiento del vhc con zepatier y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Iniciar el manejo apropiado del paciente para la infección por vhb según lo indicado clínicamente.

Aumento del riesgo de elevaciones de la alt

Durante los estudios clínicos con zepatier® con o sin ribavirina, <1% de los sujetos experimentaron elevaciones de la alt de los niveles normales a niveles superiores a 5 veces el límite superior normal (uln por sus siglas en inglés), generalmente en o después de la semana 8 del tratamiento. Las elevaciones de la alt fueron típicamente asintomáticas y la mayoría de éstas se resolvieron con la terapia en curso o en la terminación de la terapia. Tasas más altas de elevaciones de la alt tardías ocurrieron en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]), y sujetos ≥65 años de edad (2% [3/187]) [vea reacciones adversas, experiencia de estudios clínicos].

Se deben realizar pruebas de laboratorio hepáticas antes de la terapia, en la semana 8 de tratamiento, y según se indique clínicamente. Para pacientes que reciben 16 semanas de terapia, pruebas de laboratorio hepáticas adicionales se deben realizar en la semana 12 de tratamiento.

- se le debe instruir a los pacientes que consulten con su profesional de salud de inmediato si experimentan inicio de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náuseas y vómito, ictericia o materia fecal descolorida.
- considere la suspensión de zepatier® si los niveles de alt permanecen elevados de forma persistente con valores superiores a 10 veces el uln.
- descontinúe el zepatier® si la elevación de alt se acompaña con signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, o radio normalizado internacional (inr)

Riesgos asociados de la combinación con ribavirina

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si zepatier® se administra con ribavirina, las advertencias y precauciones para la ribavirina, incluyendo la advertencia de evitar el embarazo, también aplican a este régimen de combinación.

Refiérase a la información de prescripción de la ribavirina para la lista de advertencias y precauciones de la ribavirina.

Riesgos asociados de la combinación con sofosbuvir

Si zepatier® se administra con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para el sofosbuvir también aplican a este régimen de combinación. Refiérase a la información de prescripción del sofosbuvir para la lista de advertencias y precauciones del sofosbuvir.

Riesgo de reacciones adversas o reducción del efecto terapéutico debido a interacciones farmacológicas

La coadministración de zepatier® e inhibidores de oatp1b que sean conocidas o que se espera que puedan aumentar significativamente las concentraciones hepáticas de grazoprevir está contraindicada [vea contraindicaciones y interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, efectos de otros medicamentos en zepatier®].

El uso concomitante de zepatier® y fuertes inductores del cyp3a o efavirenz pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico de zepatier®. Por lo tanto, el uso de zepatier® con fuertes inductores del cyp3a o efavirenz está contraindicado [vea contraindicaciones, interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, efectos de otros medicamentos en zepatier®].

El uso concomitante de zepatier® e inductores moderados del cyp3a puede disminuir las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico de zepatier®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de zepatier® con inductores moderados del cyp3a [vea interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, efectos de otros medicamentos en zepatier® y la tabla 2].

El uso concomitante de zepatier® y fuertes inhibidores del cyp3a aumenta las concentraciones del elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de zepatier® con ciertos inductores fuertes del cyp3a [vea interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, efectos de otros medicamentos en el zepatier® y la tabla 2].

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vea la tabla 2 para los pasos para prevenir o manejar estas significativas interacciones farmacológicas conocidas o posibles, incluyendo las recomendaciones de dosificación [vea interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, 5.3 interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales]. Considere las interacciones farmacológicas potenciales previo a y durante la terapia con zepatier®; revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con zepatier®; y monitoree para las reacciones adversas asociadas con los medicamentos concomitantes [vea interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones, efectos de otros medicamentos en zepatier®, y interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales].

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis b (vhb) en cualquier paciente que tiene una infección actual o previa con vhb y se encuentra en tratamiento con algún antiviral de acción directa (daa) para el virus de la hepatitis c.

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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 022020
- Información para prescribir versión 022020

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 022020**
- **Información para prescribir versión 022020**

Nueva dosificación

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



General

ZEPATIER® es un medicamento de combinación de dosis fija de dos fármacos que contiene 50mg de elbasvir y 100mg de grazoprevir en una tableta única. La dosis recomendada de ZEPATIER® es una tableta administrada oralmente una vez al día con o sin alimentos.

Adultos

Régimen del tratamiento y duración de la terapia

La tabla 1 a continuación proporciona el régimen de tratamiento con ZEPATIER® recomendado y duración basada en la población de pacientes y genotipo en pacientes mono-infectados por virus de hepatitis C (VHC) y coinfectados con VHC/VIH1 con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosificación recomendados y duraciones de ZEPATIER® para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica con o sin cirrosis

Tratamiento*	Duración
Sujetos reincidentes sin experiencia previa o con experiencia al tratamiento[†] - genotipo 1 o 4	
ZEPATIER®	12 semanas <i>(se pueden considerar 8 semanas en pacientes genotipo 1b[‡] sin experiencia previa al tratamiento sin fibrosis o cirrosis significativa[§])</i>
Fallas virológicas en tratamiento de sujetos con experiencia al tratamiento[†] - genotipo 1 o 4	
Genotipo 1b [‡] ZEPATIER®	12 semanas
Genotipo 1a o 4 ZEPATIER® con ribavirina ^{#,¶}	16 semanas

‡Incluye pacientes con subtipos de genotipo 1 conocidos diferentes a 1a o 1b.

§Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según se determinó por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0F2) o mediante pruebas no invasivas.

¶Fallas virológicas en tratamiento que corresponden a pacientes que han tenido una respuesta nula, respuesta parcial, recaída o rebote virológico, o intolerancia al tratamiento previo.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#En estudios clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día) se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para información adicional sobre la dosificación de ribavirina y modificaciones de la dosis, refiérase a la información de prescripción de la ribavirina.

PPacientes con deterioro renal severo (Tasa de filtración glomerular estimada [eGFR por sus siglas en inglés] <30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en fase terminal (ESRD por sus siglas en inglés) deben recibir ZEPATIER® sin ribavirina.

Dosis omitida

En caso que se omita una dosis de ZEPATIER® y esté dentro de las 16 horas de la hora en que usualmente se toma ZEPATIER®, se le debe instruir al paciente que tome ZEPATIER® tan pronto como sea posible y luego tome la siguiente dosis de ZEPATIER® en la hora usual. Si más de 16 horas han transcurrido desde la hora en que usualmente se toma ZEPATIER®, entonces se le debe instruir al paciente que NO debe tomar la dosis omitida y tomar la siguiente dosis según el esquema de dosificación usual. Se les debe instruir a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de ZEPATIER® no se han establecido en pacientes pediátricos menores a los 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

No se recomienda el ajuste de la dosis de ZEPATIER® en pacientes geriátricos.

Deterioro renal

En pacientes con genotipo 1 o 4 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar ZEPATIER® sin ribavirina de acuerdo con la duración del tratamiento en la tabla 1 [vea 6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 6.8 Deterioro renal]. En pacientes con genotipo 1a o 4 con deterioro renal severo o con ESRD que experimentaron falla del tratamiento durante un tratamiento previo con peginterferón alfa + ribavirina o con sólo interferón, se puede considerar una duración de tratamiento de 12 semanas con ZEPATIER®.

No se han establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 con deterioro renal severo (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis.

Deterioro hepático

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el ajuste de la dosis de ZEPATIER® en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia sobre la seguridad y eficacia clínica en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir. ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con deterioro renal severo (Child-Pugh C) debido al significativo aumento esperado en la concentración plasmática del grazoprevir.

No se han establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes que esperan trasplante de hígado o en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática del grazoprevir se aumenta si ZEPATIER® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada.

Co-infección con VHC/VHB (Virus de hepatitis B)

No se han estudiado la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes co-infectados con VHC/VHB. Para las recomendaciones de dosificación de los productos farmacéuticos del VHB, vea INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER®.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas y otras formas de interacciones

Debido a que ZEPATIER® contiene elbasvir y grazoprevir, las interacciones que se han identificado con estos agentes de forma individual pueden ocurrir con ZEPATIER®.

Efectos de otros medicamentos en ZEPATIER®

Grazoprevir es un sustrato de transportadores de fármaco OATP1B. La coadministración de ZEPATIER® con inhibidores OATP1B que son conocidos o que se espera que incrementen significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir está contraindicada.

Elbasvir y grazoprevir son sustratos del CYP3A y P-gp. La coadministración de fuertes inductores del CYP3A o efavirenz con ZEPATIER® puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir, lo cual

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conlleva a una reducción en el efecto terapéutico de ZEPATIER®. La coadministración de ZEPATIER® con fuertes inductores del CYP3A o efavirenz está contraindicada.

La coadministración de inductores moderados del CYP3A con ZEPATIER® puede disminuir las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir, lo cual conlleva a una reducción en el efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración del ZEPATIER® con inductores moderados del CYP3A.

La coadministración de ZEPATIER® con fuertes inhibidores del CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de ZEPATIER® con ciertos inductores fuertes del CYP3A. Se espera que la coadministración de ZEPATIER® con inhibidores de la P-gp tenga un efecto mínimo en las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER®.

Efectos de ZEPATIER® en otros medicamentos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del medicamento transportador de la proteína de resistencia al cáncer de seno (BCRP por sus siglas en inglés) a nivel intestinal en humanos y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor del CYP3A in vitro y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, del CYP3A en humanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis para sustratos del CYP3A cuando son coadministrados con ZEPATIER®.

Elbasvir tiene una inhibición de la P-gp intestinal mínima en humanos y grazoprevir no es un inhibidor de la P-gp in vitro. Por lo tanto, los sustratos de la P-gp se pueden administrar sin ajuste de la dosis cuando son coadministrados con ZEPATIER®. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores del OATP1B en humanos. No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente significativas con ZEPATIER® como un inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportador de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés)2, y es poco probable que la administración de múltiples dosis de elbasvir o grazoprevir induzcan el metabolismo de medicamentos metabolizados por isoformas CYP basado en los datos in vitro.

La eliminación de la infección por VHC con antivirales de acción directa (DAA por sus siglas en inglés) puede conducir a cambios en la función hepática, lo que puede

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



afectar el uso seguro y efectivo de medicamentos concomitantes. Por ejemplo, se ha informado un control alterado de la glucosa en sangre que resulta en hipoglucemia sintomática grave en pacientes diabéticos en informes de casos posteriores a la comercialización y estudios epidemiológicos publicados. El manejo de la hipoglucemia en estos casos requirió la suspensión o la modificación de la dosis de los medicamentos concomitantes utilizados para el tratamiento de la diabetes.

Se recomienda el monitoreo frecuente de los parámetros de laboratorio relevantes (p. Ej., Radio normalizado internacional (INR por sus siglas en inglés) en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K, niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos) o concentraciones de medicamentos de medicamentos concomitantes como sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho (p. Ej., Ciertos inmunosupresores) para garantizar un uso seguro y efectivo. Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos concomitantes.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales

Si se hacen ajustes de dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER®, las dosis se deben reajustar después que se complete la administración de ZEPATIER®.

La Tabla 2 proporciona una lista de interacciones farmacológicas clínicamente significativas establecidas o potenciales. Las interacciones farmacológicas descritas se basan en estudios realizados con ZEPATIER®, los componentes del ZEPATIER® (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas predichas que pueden ocurrir con ZEPATIER®.

Tabla 2: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar la alteración en la dosis basado en los resultados de los estudios de interacción farmacológica o interacciones predichas*

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Clase del medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración n°	Comentario clínico
Antibiótico: naftilina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con naftilina , un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Antifúngicos ketoconazol†	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER® aumenta la exposición del grazoprevir y puede aumentar el riesgo general de hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración del ketoconazol.
Antagonista de la endotelina: bosentano	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con bosentano , un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: tacrolimus †	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER® con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones del tacrolimus . Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre entera, cambios en la función renal, y eventos adversos asociados con el tacrolimus luego de la iniciación de la coadministración.
Medicamentos del VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con etravirina , un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resultó o puede resultar en aumentos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con ZEPATIER®.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Medicamentos del VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con etravirina , un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina /tenofovir disoproxil fumarato† o alafenamida , (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resultó o puede resultar en aumentos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración con ZEPATIER®.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa*:		
atorvastatina‡	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de la atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando es coadministrada con ZEPATIER®.#
rosuvastatina‡	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de la rosuvastatina. La dosis de rosuvastatina no debe exceder una dosis diaria de 10 mg cuando es coadministrada con ZEPATIER®.#
fluvastatina lovastatina , simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de ZEPATIER® con estas estatinas pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas . La dosis de fluvastatina, lovastatina , o simvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando son coadministrados con ZEPATIER®.#
Inhibidores de Quinasa Sunitinib	↑ sunitinib	La coadministración de ZEPATIER con sunitinib puede incrementar las concentraciones de sunitinib , lo que conlleva a un riesgo aumentado de eventos adversos asociados a sunitinib . Use con precaución .
Agentes promotores de la vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con modafinilo, un inductor moderado del CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, que conllevan a la reducción del efecto terapéutico del ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.

*Esta tabla no los incluye a todos.

†↓ = disminución, ↑ = aumento.

‡Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

#Vea 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.4 Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER® para una lista de inhibidores de la HMG Co-A reductasa sin interacciones clínicamente relevantes con ZEPATIER®.

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER®

La interacción entre los componentes de ZEPATIER® (elbasvir o grazoprevir) o ZEPATIER® y los siguientes medicamentos se evaluaron en estudios clínicos, y no se necesitan ajustes de dosis cuando ZEPATIER® se utiliza con los siguientes medicamentos de forma individual; agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores del H2, antiácidos), buprenorfina/naloxona,

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas, aglutinantes de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir.

No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando ZEPATIER® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

3.1.9.28. METOPROLOL TARTRATO 50 mg

Expediente : 19976913
Radicado : 20201006586
Fecha CR : 15/01/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada tableta contiene 50 mg de Metoprolol

Forma farmacéutica: Tableta cubierta

Indicaciones:

Taquiarritmias, como las arritmias supraventriculares y ventriculares. Sospecha o confirmación de infarto agudo de miocardio, para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al metoprolol y sus derivados o a cualquiera de los excipientes; hipersensibilidad a otros betabloqueantes (puede haber sensibilidad cruzada entre betabloqueantes).
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Insuficiencia cardíaca descompensada.
- Bradicardia sinusal de importancia clínica (frecuencia cardíaca inferior a 45-50 latidos/min).
- Síndrome de disfunción sinusal.
- Arteriopatías periféricas graves.
- Choque (shock) cardiogénico.
- Feocromocitoma no tratado (véase el apartado advertencias y precauciones).
- Hipotensión.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Asma bronquial severa o antecedentes de broncoespasmo severo.
- Pacientes con infarto de miocardio y frecuencia cardíaca inferior a 45-50 latidos/min, intervalo p-r superior a 0,24 s, presión sistólica inferior a 100 mm hg o insuficiencia cardíaca severa.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de la Comisión Revisora, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto con respecto a la posología del producto Metoprolol tartrato 50 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para los productos de la referencia debe ser:

Posología y administración

Posología

Población destinataria general

La posología debe adaptarse a las necesidades de cada paciente. Pueden servir de orientación las recomendaciones posológicas siguientes:

Taquiarritmia

Comprimidos

La dosis diaria es de entre 100 y 150 mg, repartidos en 2 o 3 tomas; en caso necesario, la dosis diaria puede incrementarse hasta 300 mg.

Infarto de miocardio

Tratamiento de mantenimiento

La dosis oral de mantenimiento es de 200 mg diarios, repartidos en 2 tomas. El tratamiento debe proseguir durante 3 meses como mínimo.

Hipertensión arterial

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis oral diaria es de entre 100 y 200 mg en una sola toma por la mañana o repartida en 2 tomas (mañana y noche). En caso necesario, se puede prescribir otro antihipertensor suplementario (véase el apartado INDICACIONES).

Angina de pecho

La dosis oral diaria es de entre 100 y 200 mg, repartidos en 2 tomas; en caso necesario, la dosis diaria puede incrementarse hasta 400 mg.

Hipertiroidismo

La dosis oral diaria es de entre 150 y 200 mg (que pueden incrementarse hasta 400 mg), repartidos en 3 o 4 tomas.

Prevención de la migraña

La dosis oral diaria es de 100 mg en una sola toma por la mañana. En caso necesario, se puede incrementar la dosis diaria a 200 mg, repartidos en 2 tomas (mañana y noche).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios en pacientes pediátricos. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Lopresor en los pacientes pediátricos.

Disfunción renal

No es preciso ajustar el esquema posológico de Lopresor en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

Es probable que las concentraciones sanguíneas de Lopresor aumenten considerablemente en los pacientes con disfunción hepática. Por consiguiente, se debe empezar administrando Lopresor en dosis bajas e ir aumentando gradualmente la dosis con cautela en función de la respuesta clínica.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos (>65 años)

No es necesario ajustar el esquema posológico de Lopresor en los pacientes geriátricos, pero deben administrarse con precaución porque es más probable que se produzcan eventos adversos.

Modo de administración

Para el tratamiento por vía oral, los comprimidos deben ingerirse enteros y con un vaso de agua.

Lopresor debe tomarse guardando siempre la misma relación temporal con las comidas. Si el médico indica al paciente que tome Lopresor antes o durante el desayuno, el paciente deberá seguir tomándolo según esa misma pauta durante todo el tratamiento.

**3.1.9.29. FLUCONAZOL CAPSULAS X 150 mg
FLUCONAZOL CAPSULAS X 200 mg**

Expediente : 1980782 / 51860

Radicado : 20191180703 / 20191180699

Fecha : 16/09/2019

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

Composición

- Cada cápsula contiene 150 mg de fluconazol
- Cada cápsula contiene 200 mg de fluconazol

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal, criptococosis incluyendo meningitis por criptococo e infecciones en otros sitios (pulmonar etc.) Candidemia, candidiasis diseminada y otras formas invasoras de infección. Prevención de infecciones micóticas en pacientes con cáncer, predispuestos a contraer estas infecciones como resultado de la quimioterapia o radioterapia.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fluconazol o a los derivados triazólicos.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la posología para los productos de la referencia, puesto que no se encuentra concepto en Actas para el principio activo en la forma farmacéutica y concentraciones mencionadas.

CONCEPTO: Reviada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para los productos de la referencia debe ser:

Posología y grupo etario:

La dosis diaria de fluconazol depende de la naturaleza y severidad de la micosis. La mayoría de los casos de candidiasis vaginal responden a una sola dosis. El tratamiento de los casos que requieren dosis múltiples debe continuarse hasta cuando los parámetros clínicos y de laboratorio indiquen que la infección activa ha desaparecido. Una temprana suspensión puede provocar recurrencia. Los pacientes inmunosuprimidos y meningitis por criptococo o candidiasis orofaríngea recurrente, generalmente necesitan terapia de mantenimiento para evitar recidivas.

Adultos:

— En meningitis criptocócica y en las infecciones por criptococo en otros sitios, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos de 200-400 mg una vez al día. Para casos severos de criptocosis en Sistema Nervioso Central se pueden usar dosis de hasta 800 mg/día a razón de 12 mg/kg/día según peso. Por lo general, la duración de la terapia en meningitis criptocócica es de 6 a 8 semanas.

Para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en pacientes con alto riesgo de recurrencia (p.ej. pacientes con SIDA), después de un curso completo de terapia primaria, fluconazol podrá administrarse por tiempo indefinido a una dosis diaria de 200 mg.

— En candidemia, candidiasis diseminada y otras formas de infección invasiva por *Candida*, la dosis usual es de 400 mg el primer día, seguidos de 200 mg una vez al

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día. Según la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse a 400 mg al día. La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica.

— En candidiasis orofaríngea la dosis usual es de 50 a 100 mg 1 vez al día durante 7 a 14 días. Si fuere necesario, el tratamiento podrá continuarse por periodos mayores en pacientes con compromiso severo de la función inmunológica. En candidiasis oral atrófica asociada con prótesis, la dosis corriente es de 50 mg 1 vez al día durante 14 días, junto con medidas antisépticas locales para la prótesis.

Para otras infecciones candidiásicas de la mucosa (excepto candidiasis vaginal) como esofagitis, candidiasis-broncopulmonar no invasiva, candiduria, candidiasis mucocutánea, etc., la dosis eficaz es de 50 a 100 mg al día durante 14 a 30 días.

Para prevenir recidivas de candidiasis orofaríngea en pacientes inmunosuprimidos (p.ej. pacientes con SIDA) después de recibir el curso completo de terapia primaria, continuar con 150 mg de fluconazol 1 vez por semana.

— En el tratamiento de la candidiasis vaginal deberá administrarse 150 mg de fluconazol en 1 sola dosis oral. Para reducir la incidencia de vaginitis recurrente se puede una dosis de 150 mg 1 vez al mes. La duración de la terapia deberá individualizarse durante 4 a 12 meses. Algunas pacientes pueden requerir dosis más frecuentes. Para balanitis por *Candida* deberá administrarse 150 mg de fluconazol en una sola dosis oral.

— La dosis de fluconazol recomendada para la prevención de la candidiasis es de 50 a 400 mg 1 vez al día dependiendo del riesgo del paciente para desarrollar infecciones micóticas. En pacientes con alto riesgo para infecciones sistémicas, por ejemplo aquellos pacientes en quienes se prevea profunda o prolongada neutropenia, la dosis recomendada es 400 mg diarios. La administración del fluconazol debe iniciarse muchos días antes de la prevista aparición de la neutropenia, continuándose hasta 7 días después de que el recuento de neutrófilos haya llegado a $1.000/\text{mm}^3$.

Pacientes de edad avanzada

Cuando no hay evidencia de insuficiencia renal, deberán adoptarse las recomendaciones posológicas para casos normales. En pacientes con deterioro renal (depuración de creatinina $<50 \text{ ml/min}$), el régimen posológico deberá ajustarse como se describe en el párrafo siguiente.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal

El fluconazol se excreta predominantemente por la orina. No se requieren ajustes para la terapia en dosis única. En el tratamiento con dosis múltiples en pacientes con deterioro renal, se les administrará una dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación; de ahí en adelante, la dosis diaria (de acuerdo a la indicación) según la depuración de creatinina debe basarse en la siguiente tabla:

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

Como en adultos, la duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y micológica.

No debe excederse la dosificación máxima de 400 mg al día. Se debe administrar en dosis únicas diarias.

La formulación en cápsulas no está adaptada para su uso en bebés ni en niños pequeños. Están disponibles formas farmacéuticas líquidas orales de fluconazol que son más adecuadas en esta población.

La dosis de fluconazol para formulaciones líquidas debe medirse lo más exactamente posible de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\text{Dosis en ml/día} = \frac{\text{peso del niño (kg)} \times \text{dosis prescrita (mg/kg)}}{\text{concentración del producto (mg/ml)}}$$

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes pediátricos con insuficiencia renal, la dosis diaria debe ser reducida de acuerdo con las orientaciones dadas para adultos, según el grado de disfunción.

Adolescentes (de 12 a 17 años)

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

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

Lactantes y niños (de 28 días a 11 años)

Indicación	Posología	Recomendaciones
- Candidiasis de mucosas	Dosis inicial: 6 mg/kg Sigüientes dosis: 3 mg/kg una vez al día	El primer día se puede usar una dosis de carga de 6 mg/kg/día para alcanzar el estado estable con mayor rapidez.
- Candidiasis sistémica - Meningitis criptocócica	Dosis: 6 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la severidad de la enfermedad.
- Terapia de mantenimiento para prevenir recidivas de meningitis criptocócica en niños con alto riesgo de recurrencias (p.ej. niños con SIDA)	Dosis: 6 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la severidad de la enfermedad.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Prevención de infecciones micóticas en pacientes inmunocomprometidos en riesgo como consecuencia de neutropenia después de terapia citotóxica o radioterapia	Dosis: 3 a 12 mg/kg una vez al día	Dependiendo de la extensión y de la duración de la neutropenia inducida.
--	------------------------------------	--

Neonatos a término (0 a 27 días)

Los neonatos excretan fluconazol lentamente.

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

Forma de administración

Dependiendo del estado clínico, fluconazol puede administrarse por vía oral (cápsulas, tabletas, polvo para reconstituir a suspensión oral, jarabe) o mediante perfusión intravenosa (solución inyectable) a una velocidad que no exceda los 10 ml/min. La dosis diaria de fluconazol es la misma para administración oral e intravenosa; por tanto, no es necesario ajustarla al transferir al paciente de la vía intravenosa a la oral o viceversa.

El médico debe prescribir la forma farmacéutica y la concentración más adecuada según la edad, el peso y la dosis.

La estabilidad de la suspensión oral reconstituida es especificada por el fabricante y se deberá tener en cuenta para su conservación (tiempo y temperatura).

3.1.9.30. FELDENE® 20 mg

Acta No. 22 de 2020 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

FELDENE FLASH 20 mg TABLETAS
FELDENE ® INTRAMUSCULAR 40 mg

Expediente : 19961189 / 45777 / 224257
Radicado : 20181232300 / 20181232306 / 20181232311
Fecha CR : 04/10/2019
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

- Cada cápsula contiene 20 mg de Piroxicam
- Cada tableta contiene 20 mg de Piroxicam
- Cada mL de solución inyectable contiene 20 mg de Piroxicam

Forma farmacéutica:

- Cápsula dura
- Tableta de disolución rápida
- Solución para uso intramuscular

Indicaciones:

Capsula dura / tableta:
Antiinflamatorio

Solución inyectable:
Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento de la infección del oído medio

Contraindicaciones:
Capsula dura / tableta:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Asma, urticaria, reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico u otros aines; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales. Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Ulcera

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Insuficiencia hepática moderada. En el caso del ácido acetil salicílico (asa) debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Se podría aumentar el riesgo de eventos trombóticos de origen cardiovascular; infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular potencialmente fatales. El antecedente de enfermedad cardiovascular, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y tratamientos prolongados con aines aumentan el riesgo. El uso concomitante con asa incrementa el riesgo de eventos adversos gastrointestinales serios, como sangrado, ulceración y perforación gastrointestinal potencialmente fatal, especialmente en adulto mayor. El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Se recomienda que se inicie el tratamiento bajo prescripción médica con las dosis más bajas y por el menor tiempo requerido.

Solución inyectable:

- Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:
- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (imao) o en pacientes que han tomado imao en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa. <clorhidrato de oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)> Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 201900800 emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.9.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Nuevas contraindicaciones y advertencias
- Información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de Agosto 15 de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 04 de 2019 numeral 3.1.9.3, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de dosificación e Información para prescribir basada en CDS versión 14.0 de Agosto 15 de 2018.

La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

Nuevas contraindicaciones

Piroxicam está contraindicado en:

- Pacientes con historia de úlcera gastrointestinal, sangrado o perforación.
- Pacientes con úlceras pépticas activas, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica y disfunción hepática severa.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Existe el potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico y otros AINES. No se debe dar piroxicam a los pacientes en quienes el ácido acetilsalicílico y otros AINES inducen los síntomas del asma, pólipos nasales, angioedema, edema angioneurótico, broncoespasmo, rinitis aguda, urticaria, o reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico u otros AINES; se han reportado reacciones anafilácticas severas, incluso fatales.
- Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de la cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG).
- Manejo del dolor posoperatorio de cirugía de revascularización coronaria.
- Pacientes con insuficiencias renal y hepática graves. Pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Tercer trimestre de embarazo.

Nuevas Advertencias y Precauciones

Su seguridad y eficacia no ha sido establecida en menores de 12 años; por tanto no se recomienda su uso en este grupo etario. Evitar el uso durante la lactancia. El uso

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitante de Piroxicam con AINEs sistémicos (sin ácido acetilsalicílico), incluyendo los inhibidores de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), deben ser evitados. El uso concomitante de AINEs sistémicos con otros AINEs sistémicos puede incrementar la frecuencia de úlceras gastrointestinales y sangrado.

Los AINEs pueden aumentar el riesgo de eventos tromبóticos cardiovasculares (CV) graves, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (ACV), que pueden ser mortales. Este riesgo puede aumentar con el tiempo de administración. El incremento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con enfermedad CV conocida, antecedentes de enfermedad cardiovascular, presencia de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y con tratamientos prolongados con AINEs corren un mayor riesgo en términos de incidencia absoluta, debido al incremento de su tasa basal. A fin de reducir al mínimo el riesgo potencial de un evento adverso cardiovascular en pacientes tratados con piroxicam, se deberá administrar la mínima dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Los médicos y los pacientes deben estar atentos al desarrollo de dichos eventos, aun en ausencia de síntomas CV previos. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y/o síntomas de toxicidad CV grave y las medidas que hay que tomar si se llegan a presentar (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

Hipertensión.

Al igual que con todos los AINEs, el piroxicam puede conllevar al desarrollo de hipertensión de novo o al empeoramiento de estados hipertensivos previos; Cualquiera de los dos casos, pueden contribuir al aumento de la incidencia de eventos CV. Todos los AINEs, incluido el piroxicam, deben ser administrados con precaución en pacientes con hipertensión arterial. Se debe realizar una monitorización estricta de las cifras tensionales durante el inicio del tratamiento con piroxicam y a lo largo del tratamiento.

Retención de líquidos y edema.

Igual que sucede con otros medicamentos de los que se sabe que inhiben la síntesis de las prostaglandinas, en algunos pacientes que toman AINEs, incluido el piroxicam, se ha informado retención de líquidos y edema. Por ésta razón, se deberá administrar el piroxicam con precaución en pacientes que tienen compromiso de la función cardíaca y otros padecimientos que son predisponentes o se empeoran por la

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retención de líquidos. Los pacientes que tienen una insuficiencia cardiaca congestiva o hipertensión preexistentes se deben someter a una estrecha vigilancia.

Efectos gastrointestinales (GI).

Los AINEs, incluido el piroxicam, pueden causar eventos adversos gastrointestinales (GI) graves incluidos inflamación, hemorragia, ulceración, y perforación del estómago, intestino delgado o intestino grueso, que pueden ser mortales. La administración de dosis de más de 20 mg por día conlleva un aumento en el riesgo de efectos colaterales gastrointestinales. La evidencia de estudios observacionales sugiere que piroxicam puede estar asociado con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal grave, respecto a otros AINEs. Cuando sobrevienen hemorragias o ulceraciones GI en pacientes que reciben piroxicam se debe suspender el tratamiento. Los pacientes que corren un riesgo más alto de presentar estos tipos de complicaciones GI con los AINEs son los ancianos, los pacientes con enfermedad CV, los pacientes que usan concomitante corticosteroides, medicamentos antiplaquetarios (como ácido acetil salicílico) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, pacientes que ingieren alcohol, o los pacientes que tienen antecedentes o enfermedad gastrointestinal activa, como ulceración, hemorragia o afecciones inflamatoria GI. En consecuencia, el piroxicam deberá ser administrado con precaución en estos pacientes (véase secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.3 Contraindicaciones). El consumo de alcohol y tabaco aumentan el riesgo.

Efectos renales.

En unos casos raros, los AINEs pueden causar nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales que desempeñan un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal en pacientes cuyo gasto renal y volumen sanguíneo están disminuidos. En éstos pacientes, la administración de un AINEs puede precipitar una descompensación renal, la cual típicamente va seguida de una recuperación al estado previo al tratamiento una vez se suspende el tratamiento con AINEs. Los pacientes que corren un mayor riesgo de sufrir tal reacción son los que sufren de insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y enfermedad renal manifiesta. Éstos pacientes deben ser cuidadosamente vigilados mientras reciben terapia con AINEs.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener cuidado cuando se inicia el tratamiento con piroxicam en pacientes con deshidratación grave. También se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad renal (véase sección 4.3 Contraindicaciones).

A causa de la extensa excreción renal de piroxicam y los productos de su biotransformación se deben considerar dosis más bajas de piroxicam en los pacientes que tienen deterioro de la función renal, y someterlos a estrecha vigilancia (véase sección 4.3 Contraindicaciones y sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con enfermedad renal avanzada. No se recomienda el uso concomitante de IECAs, diuréticos tiazídicos o diuréticos de ASA, puesto que aumenta el riesgo de toxicidad y lesión renal.

Efectos hepáticos.

Se han reportado reacciones hepáticas severas y potencialmente fatales. Piroxicam puede causar elevación de las enzimas hepáticas, ictericia, hepatitis fulminante, necrosis hepática y falla hepática. Aunque estas reacciones son raras, si las pruebas de función hepática anormales persisten o empeoran, si aparecen signos y síntomas clínicos compatibles con la enfermedad hepática, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, rash, etc.), se recomienda estrecha vigilancia médica e interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Reacciones cutáneas.

Se han reportado muy raramente reacciones cutáneas serias, algunas de ellas mortales, incluidas dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis epidérmica tóxica, asociadas con el uso de AINEs, incluido el piroxicam. Los pacientes parecen correr el más alto riesgo de sufrir estos eventos al comienzo del curso de tratamiento, y ocurre que el inicio de los eventos se presenta en la mayoría de los casos dentro del primer mes de tratamiento. El piroxicam debe ser discontinuado ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Efectos oftalmológicos.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a los hallazgos de eventos adversos oftalmológicos con los AINEs, se recomienda que los pacientes que se quejan de trastornos visuales durante el tratamiento con piroxicam se sometan a evaluación oftalmológica.

Metabolizadores deficientes de los sustratos CYP2C9.

Pacientes de quienes se sabe o se sospecha que son metabolizadores deficientes de CYP2C9 con base en historia/experiencia previa con otros sustratos CYP2C9 deben recibir piroxicam con precaución, ya que pueden tener niveles en plasma anormalmente altos debido a la depuración metabólica reducida (véase sección 5.2, Propiedades farmacocinéticas, Farmacogenética).

Uso con anticoagulantes orales.

Usar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación. El uso concomitante de AINEs, incluyendo piroxicam, con anticoagulantes orales, aumentan el riesgo de hemorragia GI y no GI y se debe administrar con precaución. Anticoagulantes orales incluyen tipo warfarina / cumarina y nuevos anticoagulantes orales (por ejemplo, apixaban, dabigatran, rivaroxaban). La anticoagulación / INR debe vigilarse en los pacientes que toman anticoagulantes tipo warfarina/cumarina.

Generales.

Pacientes con fenilcetonuria: Debido a su contenido de aspartame, el piroxicam FDDF contiene fenilalanina 0,070 mg y 0,140 mg por dosis de 10 mg y de 20 mg respectivamente. Cuando se usa para el alivio del dolor y la inflamación en los problemas inflamatorios del tracto respiratorio superior, hay que recordar que los AINEs constituyen únicamente tratamiento sintomático. Cuando se dan a pacientes que sufren éste tipo de patología se debe considerar la terapia antibacteriana concomitante adecuada. No se recomienda el uso de AINEs en pacientes con asma y rinitis (con o sin pólipos nasales) con antecedentes de broncoespasmo asociado al uso de ácido acetilsalicílico u otros AINEs, dado el riesgo de broncoespasmo severo y potencialmente fatal. El siguiente enunciado se aplica solo cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación: Piroxicam solución para administración intramuscular contiene alcohol bencílico. Se ha asociado este alcohol, un conservante, con eventos adversos graves, como el “síndrome del jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este medicamento por lo general liberan cantidades de alcohol bencílico básicamente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome del jadeo”, se desconoce la cantidad mínima

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de alcohol bencílico en la que se puede producir la toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico obedece a la cantidad administrada y capacidad de los riñones y el hígado de detoxificar el químico. Los infantes prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a presentar toxicidad. La cantidad de alcohol bencílico en el diluyente por cada mL es 20 mg. Feldene Inyectable: Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros

Otras advertencias:

Este medicamento debe utilizarse por prescripción facultativa. Se recomienda que se debe iniciar el tratamiento con la menor dosis terapéutica y por el menor tiempo requerido. La administración concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El ácido acetilsalicílico (ASA) se debe evitar su administración en niños con enfermedades virales agudas.

3.1.9.31. ARTREN® CAPSULAS 100 MG

Expediente : 38893
Radicado : 20191249263
Fecha : 13/12/2019
Interesado : Merck S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada cápsula contiene 100 mg de microgranulos de Diclofenaco Sódico

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Analgésico, antiinflamatorio no esteroideo.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

- hipersensibilidad conocida al principio activo o alguno de los excipientes
- hemorragia, perforación o úlcera gástrica o intestinal activa

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionada con el tratamiento aine anterior. Hemorragia/úlceras pépticas recurrentes o activas o antecedentes de esta (dos o más episodios diferentes de ulceración o sangrado comprobado)
- último trimestre de embarazo
- insuficiencia hepática
- enfermedad renal crónica grado 5 (tfg<15)
- insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30ml/min)
- insuficiencia cardíaca congestiva establecida (nycturia ii - iv), enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular
- cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- al igual que otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aine), diclofenaco también está contraindicado en pacientes en los que los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido acetilsalicílico u otros aine.

Nuevas advertencias y precauciones especiales sobre su empleo:

Las reacciones adversas pueden minimizarse mediante el empleo de la dosis mínima efectiva durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas.

Debe evitarse el uso concomitante de diclofenaco con aine sistémicos, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la ausencia de evidencias que demuestren los beneficios sinérgicos y el potencial de efectos aditivos no deseables.

Se recomienda precaución en los ancianos, por razones médicas básicas. En particular, se recomienda emplear la dosis efectiva más baja en pacientes frágiles de edad avanzada o pacientes con bajo peso corporal.

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

El empleo de diclofenaco de sodio puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En las mujeres que tienen dificultades para concebir o que están en tratamiento de infertilidad, debe considerarse la retirada de diclofenaco de sodio.

Efectos gastrointestinales:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado ulceración, sangrado o perforación gastrointestinal, que puede ser mortal con todos los aine, incluido diclofenaco, y puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de eventos gastrointestinales graves. En general, tienen consecuencias más graves en las personas mayores. Si el sangrado o la ulceración gastrointestinal se producen en pacientes que recibieron diclofenaco, deberá retirarse el fármaco.

Al igual que con todos los aine, incluido diclofenaco, es imprescindible la vigilancia médica y se debe tener precaución especial cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con síntomas indicativos de trastornos gastrointestinales (gi) o con antecedentes sugestivos de úlcera, hemorragia o perforación gástrica o intestinal. El riesgo de ulceración, hemorragia o perforación gi es mayor con dosis crecientes de aine, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación. Las personas de edad avanzada tienen una mayor frecuencia de reacciones adversas a los aine especialmente el sangrado y perforación gastrointestinal que puede ser mortal.

Para reducir el riesgo de toxicidad gi en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si se complica con hemorragia o perforación, y en personas mayores el tratamiento debe iniciarse y mantenerse a la dosis efectiva más baja.

Debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol) para estos pacientes, y también para los pacientes que requieren el uso concomitante de medicamentos que contienen bajas dosis de ácido acetilsalicílico (aas)/aspirina u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gi, especialmente las personas mayores, deben informar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gi), en concreto en las etapas iniciales del tratamiento. Se recomienda precaución en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que pueden incrementar el riesgo de ulceración o sangrado, como los corticosteroides orales, los anticoagulantes como la warfarina, los agentes antiplaquetarios como la aspirina o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

También debe ejercerse estrecha vigilancia médica y precaución en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de crohn dado que su condición puede exacerbarse.

Efectos hepáticos:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere estrecha vigilancia médica cuando se prescribe diclofenaco a pacientes con deterioro de la función hepática, ya que su condición puede exacerbarse.

Al igual que con otros aine, incluido diclofenaco, pueden aumentar los valores de una o más enzimas hepáticas. Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, el seguimiento regular de la función hepática está indicado como medida de precaución. Si las pruebas de función hepática anormal persisten o empeoran, si se desarrollan signos o síntomas clínicos compatibles con enfermedad hepática o si aparecen otras manifestaciones (por ejemplo, eosinofilia, erupción cutánea), se debe interrumpir la administración de diclofenaco. Puede presentarse hepatitis con el uso de diclofenaco sin síntomas prodrómicos.

Se debe tener precaución cuando se utiliza diclofenaco en pacientes con porfiria hepática, ya que puede desencadenar un ataque.

Efectos renales:

Dado que se ha reportado la retención de líquidos y/o edema en asociación con el tratamiento con aine, incluido diclofenaco, se requiere particular precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal, antecedentes de hipertensión, personas mayores, pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos o medicamentos que puede afectar significativamente la función renal y en aquellos pacientes con agotamiento sustancial del volumen extracelular por cualquier causa, por ejemplo, antes o después de una cirugía mayor. Se recomienda el seguimiento de la función renal como medida de precaución cuando se emplea diclofenaco en tales casos. La suspensión del tratamiento es generalmente seguida por la recuperación al estado antes del tratamiento.

Efectos cutáneos:

Muy raramente se han reportado reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluida dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de aine, incluido diclofenaco. Parece que los pacientes con mayor riesgo de estas reacciones al principio del curso del tratamiento, el inicio de la reacción se produce en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Deberá suspenderse la administración de diclofenaco con la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Al igual que con otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también se pueden presentar reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas/anafilactoides, en casos raros con diclofenaco sin exposición previa al fármaco.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se requiere seguimiento y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) dado que se ha reportado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con aine.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de diclofenaco, especialmente a dosis altas (150 mg diarios) y en tratamientos a largo plazo puede estar asociado con un pequeño aumento del riesgo de eventos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular).

Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (nyha-1) y los pacientes con factores de riesgo significativos de eventos cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) deben tratarse con diclofenaco solamente después de una cuidadosa consideración. Dado que el riesgo cardiovascular de diclofenaco puede aumentar con la dosis y la duración de la exposición, se debe utilizar la duración más corta posible y la dosis diaria efectiva más baja. Se debe reevaluar la necesidad del paciente de alivio sintomático y la respuesta al tratamiento de manera periódica.

Los pacientes deben permanecer alerta a los signos y síntomas de eventos arteriotrombóticos graves (por ejemplo, dolor de pecho, dificultad para respirar, debilidad, dificultad para hablar), que puede ocurrir sin advertencias. Se debe instruir a los pacientes para que vean a un médico inmediatamente en caso de un evento de este tipo.

Efectos hematológicos:

Durante el tratamiento prolongado con diclofenaco, al igual que con otros aine, se recomienda el control del recuento hemático. Al igual que otros aine, diclofenaco puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria. Los pacientes con defectos de hemostasia deben recibir seguimiento cuidadoso.

Asma preexistente:

En los pacientes con asma, rinitis alérgica estacional, inflamación de la mucosa nasal (es decir, pólipos nasales), enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o infecciones crónicas de las vías respiratorias (especialmente si están relacionadas con síntomas de similares a los de la rinitis alérgica), las reacciones a los aine, como las exacerbaciones del asma (la llamada intolerancia a los analgésicos/analgésicos del asma), el edema de quincke o la urticaria son más frecuentes que en otros pacientes. Por lo tanto, se recomienda especial precaución en estos pacientes (preparación para emergencias).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esto es aplicable también para los pacientes que son alérgicos a otras sustancias, por ejemplo, con reacciones cutáneas, prurito o urticaria.

Lupus eritematoso sistémico (les) y la enfermedad mixta del tejido conectivo:
En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (les) y trastornos del tejido conectivo mixto puede haber un mayor riesgo de meningitis aséptica

Fertilidad femenina:

El empleo de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En las mujeres que pueden tener dificultades para concebir o que están en investigación de infertilidad, debe considerarse el retiro de diclofenaco.

Tratamiento a largo plazo:

Todos los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos deben monitorearse como medida de precaución, por ejemplo, función renal, función hepática (se puede producir elevación de las enzimas hepáticas) y recuentos hemáticos. Esto es particularmente importante en las personas mayores.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobar la posología y grupo etario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.1.12 Inclusion / Exclusion de medicamentos vitales

3.1.12.1. BACILLUS CALMETTE GUERIN

Radicado : 20201165552 / 20201165561
Fecha : 15/09/2020
Solicitante : Biovacs S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, se identifique si el producto BCG 100, polvo que contiene: Bacillus Calmette-Guerin vivo atenuado, sustrato brasileño BCG Moreau - 100 mg, en ampolla con no menos de 300 millones de BCG vivo, se encuentra en normas farmacológicas y en el

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, teniendo en cuenta que en el numeral 3.1.12.1 del Acta No. 01 del 11 de enero de 2019 se incluyó el Bacillus Calmette Guérin, cepa RIVM originaria de la cepa Pasteur 1173 P2 polvo y solvente para suspensión de uso intravesical. 2×10^8 a 3×10^9 /Vial

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. ALCOHOL ETÍLICO GEL 70 %

Radicado : 20201128788
Fecha : 27/07/2020
Interesado : Sorlinda Pérez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar porque si el Alcohol Etílico gel al 70 % no esta en Normas Farmacológicas, si cuenta con Registro Sanitario? y porque esa es la justificación de no establecerlo como vital no disponible si fue solicitado?

Concepto: la Sala aclara que el gel que contiene alcohol etílico al 70 % se asimila al alcohol etílico solución al 70 % en su uso como antiséptico y por lo tanto se recomienda incluir el alcohol etílico gel al 70 % en la Norma Farmacológica 13.1.6.0.N10.

3.3.2. VERDE DE INDOCIANINA

Radicado : 20201129383 / 20203007226
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Grupo de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar respecto a si la sustancia Verde de Indocianina (Indocyanine Green), que tiene como uso previsto ser insumo para anglografía oftálmica, determinación de gasto

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardiaco, función hepática o flujo sanguíneo hepático, debe ser considerada como reactivo, medicamento, dispositivo médico o ninguna de las anteriores y definir la modalidad bajo la cual podría ser importada y los requisitos legales ante el Invima.

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptúa que la sustancia verde de indocianina (indocyanine green), que tiene como uso previsto ser insumo para angiografía oftálmica, determinación de gasto cardiaco, función hepática o flujo sanguíneo hepático, debe ser considerada como medicamento, teniendo en cuenta sus usos y la definición de medicamento, y deberá surtir los trámites pertinentes para su comercialización en el país.

3.3.3. AUDIENCIA NEO-QUIPENYL

Radicado : 20201104639
Fecha : 17/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora audiencia con el fin de realizar una presentación del racional clínico asociado a la propuesta de extensión de indicación para el producto NEO-QUIPENYL en relación con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud sobre la reducción de la transmisión en infecciones tratadas de Plasmodium falciparum con primaquina.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de noviembre de 2020 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Neo-Quipenyl (Acta 17 de 2019 SEM numeral 3.1.9.5)

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. EPAPURE

Radicado : 20201151895
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Procaps S.A.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 12 de 2020 numeral 3.1.6.4 en el sentido de:

1. La Sala no se pronuncio con relación a la indicación inicial solicitada:
“Complemento de la dieta para reducir los niveles de triglicéridos (TG) en pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa (≥ 500 mg / dL).”

Agradezco se manifieste indicando si la misma es aceptada y aprobada para el producto de la referencia.

2. Manteniendo los principios rectores precisados por ese instituto con relación a la información que deberá estar disponible en las normas farmacológicas respecto un producto nuevo aprobado, me permito solicitar se precise:
 - Norma farmacológica que cobija el producto.
 - Clasificación ATC.
 - Principio activo.
 - Forma Farmacéutica.
 - Concentración.

CONCEPTO: La sala le indica al interesado que la aclaración solicitada se resolverá en el momento que se estudie la respuesta al requerimiento emitido en Acta no. 12 de 2020 numeral 3.1.6.4.

3.4.2. CAMPTOSAR® 100 MG / 5 ML SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 207609
Radicado : 20181214500
Fecha CR : 27/08/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición: Cada mL de solución contiene 20 mg de Irinotecan Clorhidrato Trihidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas solicita aclaración de las indicaciones del producto camptosar 100 mg / 5 ml solución inyectable y aprobación del inserto cds versión 13.0 de junio 4 de 2014 y la información para prescribir cds versión 13.0 de junio 4 de 2014.

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos se permite aclarar que a luz del estado del arte que las indicaciones aprobadas para los medicamentos que contengan Irinotecan son:

Tratamiento de segunda línea en cáncer de colon o recto en pacientes cuya enfermedad haya reiniciado o progresado luego de la quimioterapia previa basada en 5 –fluorouracilo.

Tratamiento de primera línea en el cáncer colorrectal metastásico, en terapia combinada con 5-fu y leucovorina.

En cuanto a indicaciones distintas a las anteriores, tales como: cáncer de células no-pequeñas del pulmón, cáncer del cuello uterino, cáncer ovárico, cáncer gástrico inoperable o recurrente, cáncer de esófago, cáncer de seno inoperable o recurrente, carcinoma de células escamosas de la piel, melanoma maligno, linfoma maligno, cáncer de páncreas, glioma; la sala llama a revisión de oficio a los medicamentos que tengan como principio activo irinotecan con el fin de evaluar su balance riesgo beneficio a luz del estado del arte.

En cuanto al inserto cds versión 13.0 de junio 4 de 2014 y la información para prescribir cds versión 13.0 de junio 4 de 2014 se recomienda negar por cuanto el interesado no se ajustó al concepto del acta 19 de 2019, numeral 3.4.4 sin presentar justificación técnica satisfactoria a la luz del estado del arte.

3.4.3. CARBOCISTEINA O CARBOXIMETILCISTEINA

Radicado : 20201143326
Fecha : 18/08/2020
Interesado : JGB S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 21 de 1999 numeral 2.13 en el sentido de:

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





1. Definir el alcance del concepto contenido en el Acta No. 21 de 1999 numeral 2.13, en aras de que se especifique la información farmacológica aprobada con base a lo siguiente:

Que las indicaciones y contraindicaciones contempladas en el Acta en mención cobijan al producto de mi poderdante, el cual tiene la siguiente composición Cada 100 mL contiene carbocisteína 2 g excipientes c.s.p.

En consecuencia, el producto de mi poderdante puede hacer uso de la siguiente información:

INDICACIONES: MUCOLITICO.

CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO EN PACIENTES CON ULCERA PEPTICA.

2. Que con base en la información contenida en el Acta No. 27 de 2014 numeral 3.1.9.6, se podrá adoptar la siguiente Posología:

En niños de 2 a 5 años, la dosis usual recomendada es de 3 a 5 mL cuatro veces al día. En niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 10 mL tres veces al día.

3. Que con base en los conceptos contenidos en las Actas No. 18 de 2019 numeral 3.1.13.5, Acta 15 de 2016 numeral 3.1.1.2 y Acta 15 de 2016 numerales 3.1.1.2 y 3.1.5.3, aclarar si se puede hacer uso de la información farmacológica que hace alusión a los excipientes de los productos, dado que los mismos se encuentran presentes en la composición de nuestro producto: Sacarosa (Acta 18 de 2019 numeral 3.1.13.5), Sorbitol (Acta 15 de 2016, numeral 3.1.1.2.) y Parabenos (Acta 15 de 2016, numeral 3.1.1.2 y 3.1.5.3):.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contienen parahidroxibenzoato de propilo de sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo de sal de sodio (E-219).

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



4. Aclarar si la información farmacológica conceptuada y aprobada por las salas especializadas de medicamentos para un principio activo, en una forma farmacéutica y en una concentración establecida, es aplicable a otro producto que tenga el mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica y la misma concentración del producto conceptuado.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos da respuesta a las preguntas formuladas por el interesado en los siguientes términos:

1. Definir el alcance del concepto contenido en el Acta No. 21 de 1999 numeral 2.13, en aras de que se especifique la información farmacológica aprobada con base a lo siguiente:

Que las indicaciones y contraindicaciones contempladas en el Acta en mención cobijan al producto de mi poderdante, el cual tiene la siguiente composición Cada 100 mL contiene carbocisteína 2 g excipientes c.s.p.

En consecuencia, el producto de mi poderdante puede hacer uso de la siguiente información:

INDICACIONES: MUCOLITICO.

CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO EN PACIENTES CON ULCERA PEPTICA.

Respuesta: Si, al producto le aplica la siguiente información.

INDICACIONES: MUCOLITICO.

CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD AL MEDICAMENTO. PACIENTES CON ULCERA PEPTICA.

2. Que con base en la información contenida en el Acta No. 27 de 2014 numeral 3.1.9.6, se podrá adoptar la siguiente Posología:

En niños de 2 a 5 años, la dosis usual recomendada es de 3 a 5 mL cuatro veces al día. En niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 10 mL tres veces al día.

Respuesta: Si, al producto le aplica esta posología.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En niños de 2 a 5 años, la dosis usual recomendada es de 3 a 5 mL cuatro veces al día. En niños de 6 a 12 años, la dosis recomendada es de 10 mL tres veces al día.

3. Que con base en los conceptos contenidos en las Actas No. 18 de 2019 numeral 3.1.13.5, Acta 15 de 2016 numeral 3.1.1.2 y Acta 15 de 2016 numerales 3.1.1.2 y 3.1.5.3, aclarar si se puede hacer uso de la información farmacológica que hace alusión a los excipientes de los productos, dado que los mismos se encuentran presentes en la composición de nuestro producto: Sacarosa (Acta 18 de 2019 numeral 3.1.13.5), Sorbitol (Acta 15 de 2016, numeral 3.1.1.2.) y Parabenos (Acta 15 de 2016, numeral 3.1.1.2 y 3.1.5.3):.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contienen parahidroxibenzoato de propilo de sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo de sal de sodio (E-219).

Respuesta: Si, al producto le aplica esta información para excipientes.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructuosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contienen parahidroxibenzoato de propilo de sal de sodio (E-217) y parahidroxibenzoato de metilo de sal de sodio (E-219).

4. Aclarar si la información farmacológica conceptuada y aprobada por las salas especializadas de medicamentos para un principio activo, en una forma farmacéutica y en una concentración establecida, es aplicable a otro producto que tenga el mismo principio activo, en la misma forma farmacéutica y la misma concentración del producto conceptuado.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respuesta: De acuerdo a la descripción, es un producto equivalente ya aceptado y por lo tanto le aplica la misma información.

3.4.4. REMBRE® 100 MG (DASATINIB 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS)

Radicado : 20201147659
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 de 2020 numeral 3.1.7.20 en el sentido de:

Mediante dicha Acta la sala especializada de la comisión revisora recomienda no aprobar el estudio conducido por DominguezLab teniendo en cuenta que no se dio respuesta satisfactoria a lo requerido mediante auto no. 2019003823 de 08/04/2019. Sin embargo, solicitamos amablemente sea ampliado el concepto con relación a lo siguiente:

- Se informa que "...no aclara cuáles sujetos fueron tenidos en cuenta para el análisis estadístico y farmacocinético", sin embargo, en la respuesta del Auto con radicado No. 20191071880 del 16/04/2019, se da respuesta tal como se preguntó en el Auto "...si los sujetos los sujetos 12, 16, 28, 31 y 34 fueron tomados en cuenta para el análisis estadístico".
- Así mismo, se observa en el concepto emitido mediante el Acta de la referencia que se cuestiona la metodología por la cual se estimó el tamaño de muestra y por ende la selección del CV intraindividual, aspectos que no fueron cuestionados en el Auto emitido, de modo que no se tuvo oportunidad legal de aclarar o subsanar. Sin embargo, solicitamos amablemente sean tenidas en cuenta las consideraciones que se detallan por parte del DomínguezLab, centro responsable de la etapa clínica, analítica y estadística con relación a los nuevos aspectos cuestionados por la Sala.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Siendo las 16:00 del día 24 de noviembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

NAYIVE RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ
Profesional Universitario GASECR

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

Acta No. 22 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

