



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 20 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 13, 14, 15 DE SEPTIEMBRE DE 2021
SESIÓN ORDINARIA DEL 18, 19, 20 DE AGOSTO DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.3 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretario de la Sala Especializada de Medicamentos

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 19 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación

3.1.4.1 ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO + VALSARTAN + ROSUVASTATINA

Expediente : 20203372

Radicado : 20211103019

Fecha : 27/05/2021

Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A

Composición:

Cada cápsula contiene 81 mg de ácido acetil salicílico + 40 mg de Valsartan + 10 mg de Rosuvastatina, en 5 minitabletas distribuidas así:

- Tres (3) minitabletas de ácido acetil-salicílico cada una conteniendo 27 mg. Total de acetilsalicílico = 81 mg.
- Una (1) minitableta de valsartan de 40 mg. Total de valsartan = 40 mg.
- Una (1) minitableta de rosuvastatina de 10 mg. Total de rosuvastatina = 10 mg.

Forma farmacéutica: cápsula con minitabletas

Indicaciones

La combinación está indicada para la “prevención secundaria de accidentes cardio/cerebro/vasculares”, en pacientes adultos con riesgo elevado de un segundo evento y que estén controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente, en dosis terapéuticas equivalentes.

Contraindicaciones:

- Para Ácido Acetil-salicílico:

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. Historia de asma, urticaria u otro tipo de reacciones alérgicas después de tomar ASA u otros AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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.

- Para Valsartán:

Hipersensibilidad conocida al valsartan o a cualquiera de los excipientes. Embarazo y Lactancia. En pacientes con diabetes tipo 2, está contraindicada la coadministración de antagonistas de los receptores de angiotensina o de IECAs, con aliskireno o con insuficiencia renal moderada o severa ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). Insuficiencia hepática grave, cirrosis biliar y colestasis.

- Para Rosuvastatina:

Hipersensibilidad a la rosuvastatina o a cualquiera de las estatinas. En pacientes con enfermedad hepática activa, lo cual incluye elevaciones persistentes e inexplicables de las concentraciones séricas de transaminasas, así como un aumento de dichas concentraciones a más de tres veces el límite superior normal. En pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con miopatía. Pacientes que reciben un tratamiento concomitante con ciclosporina. Durante el embarazo y la lactancia en las mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo apropiado.

Precauciones y advertencias

- Este producto no debe ser utilizado como dosis inicial de ácido acetil-salicílico durante el inicio de un síndrome coronario agudo, infarto agudo del miocardio o antes de una intervención coronaria percutánea.
 - Aún en dosis bajas el ácido acetil-salicílico disminuye la agregación plaquetaria incrementando el riesgo de sangrados.
 - El uso de ácido acetil-salicílico se ha asociado a incremento del riesgo de reacciones adversas gastrointestinales como inflamación, ulceración y hemorragia y perforación de la mucosa del tracto gastrointestinal alto.
 - Pacientes hiponatremia o hipovolemia graves, como los que reciben dosis altas de diuréticos, pueden presentar hipotensión sintomática tras iniciar el tratamiento con valsartan. Tanto la hiponatremia como la hipovolemia deben corregirse antes de empezar el tratamiento con valsartan, por ejemplo reduciendo la dosis del diurético.
- Pacientes con disfunción renal no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con disfunción

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



renal; sin embargo, se carece de datos en la insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <10 ml/min), por lo que se recomienda extrema precaución.

En pacientes con disfunción renal grave (filtración glomerular (FG) <30 ml/min) debe evitarse la coadministración de ARAs -incluido valsartan- o de IECAs con el aliskireno.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA-II, en particular en pacientes con nefropatía diabética. Pacientes con disfunción hepática no es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. El valsartán se elimina en su mayor parte inalterado en la bilis, y su depuración es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares. Se recomienda tomar precauciones particulares al administrar valsartán a pacientes con trastornos obstructivos biliares. Pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio es frecuente que valsartan cause una cierta reducción de la tensión arterial, pero normalmente no se observa hipotensión sintomática persistente que obligue a interrumpir el tratamiento siempre y cuando se respeten las instrucciones de administración. Al comenzar el tratamiento debe procederse con precaución en los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio. Debido a la inhibición del Sistema Renina-Angiotensina (SRA), pueden ocurrir alteraciones de la función renal en personas predispuestas. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal podría depender de la actividad del SRA, el tratamiento con IECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina se ha asociado con oliguria o azotemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda o muerte. La evaluación de los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio siempre debe incluir una valoración de la función renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe tener precaución al usar una triterapia compuesta por un IECA, un betabloqueante y el valsartán. Edema angioneurótico se han notificado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con valsartán, que ha incluido inflamación de la laringe y la glotis así como obstrucción de las vías respiratorias y/o hinchazón de la cara, labios, faringe y/o lengua; algunos de estos pacientes ya habían presentado anteriormente edema angioneurótico con otros fármacos, incluidos los IECAs. Si el paciente presenta edema angioneurótico, valsartan debe retirarse inmediatamente sin intentar reintroducirlo posteriormente. Doble bloqueo del sistema de renina-angiotensina (SRA) se requiere precaución al coadministrar ARAs -incluido valsartan- con otros fármacos que bloquean el SRA, tales como IECAs o aliskireno. 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.

Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fecundidad como ocurre con cualquier otro fármaco que actúa directamente en el SRA, valsartan no debe utilizarse

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en las mujeres en edad de procrear. Los profesionales sanitarios que prescriben fármacos que actúan en el SRA deben informar a las mujeres en edad de procrear del riesgo que puede entrañar tomarlos durante el embarazo. Valsartan no debe emplearse durante el embarazo. Debido al mecanismo de acción de los antagonistas de la angiotensina II, no puede excluirse un riesgo para el feto. Se ha informado que la exposición intrauterina a los IECAs durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo causa lesiones y muertes fetales. Asimismo, según datos retrospectivos, el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un riesgo de anomalías congénitas. Se han comunicado casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal del neonato en mujeres embarazadas que tomaron accidentalmente valsartán. Si se detecta el embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse el tratamiento lo antes posible. Lactancia no se sabe si el valsartán se excreta en la leche materna. Sin embargo, como se excreta en la leche de ratas, no es aconsejable usar valsartan durante la lactancia. Fecundidad se carece de información sobre los efectos de valsartan en la fecundidad humana.

- Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de utilizar un método anticonceptivo seguro durante el tratamiento.
- Pacientes con miopatías o alteraciones del sistema musculoesquelético deben tener especial precaución ante la posibilidad de presentar mialgias.
- Suspender su uso en pacientes con elevación inusual de la CPK o con miopatías después de iniciar el tratamiento.
- Si se presentan síntomas de hepatotoxicidad con síntomas clínicos como ictericia y elevación de las bilirrubinas, debe interrumpirse la terapia de inmediato.
- Debe obtenerse una determinación de las enzimas hepáticas antes de iniciar la terapia y con regular frecuencia para monitorización.
- Úsese con precaución en pacientes con elevado consumo de alcohol o con historia de enfermedad hepática.
- Debe interrumpirse la administración desde 10 días antes de un procedimiento quirúrgico.
- Úsese con precaución en pacientes con desórdenes de la coagulación, deshidratación o con antecedentes de gastritis erosiva.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas se agrupan por la clasificación de órganos y sistemas del sistema MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia observada, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$, $<1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$, $<1/100$); raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Para Ácido Acetil-salicílico:
 - Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.
 - Trastornos gastrointestinales:
 - Frecuentes: úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.
 - Trastornos respiratorios:
 - Frecuentes: espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal
 - Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
 - Frecuentes: urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.
 - Trastornos de la sangre y sistema linfático:
 - Frecuentes: hipoprotrombinemia (con dosis altas).
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
 - Poco frecuentes: síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela).
 - Trastornos hepato biliares:
 - Poco frecuentes (<1%): hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).
 - Con dosis superiores a las de este medicamento en tratamientos prolongados pueden aparecer:
 - Trastornos generales: cefalea.
 - Trastornos del sistema nervioso: mareos.
 - Trastornos psiquiátricos: confusión.
 - Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, sordera.
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sudoración.
 - Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda.
 - El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.
 - En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafilácticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos
- Para Valsartán:
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático
 - Frecuencia no conocida: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito, neutropenia, trombocitopenia
 - Trastornos del sistema inmunológico
 - Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo enfermedad del suero

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
 - Frecuencia no conocida: Aumento del potasio sérico, hiponatremia
 - Trastornos del oído y del laberinto
 - Poco frecuentes: Vértigo
 - Trastornos vasculares
 - Frecuencia no conocida: Vasculitis
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - Poco frecuentes: Tos
 - Trastornos gastrointestinales
 - Poco frecuentes: Dolor abdominal
 - Trastornos hepatobiliares
 - Frecuencia no conocida: Elevación de los valores de la función hepática, incluyendo aumento de la bilirrubina sérica
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - Frecuencia no conocida: Angioedema, dermatitis bullosa, erupción cutánea, prurito
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
 - Frecuencia no conocida: Mialgia
 - Trastornos renales y urinarios
 - Frecuencia no conocida: Insuficiencia y deterioro renal, elevación de la creatinina sérica
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - Poco frecuentes: Fatiga
- Para Rosuvastatina:
- Trastornos de la sangre
 - Raras: trombocitopenia
 - Trastornos del sistema inmunológico
 - Raras: reacciones de hipersensibilidad, angioedema
 - Trastornos endocrinos
 - Frecuentes: Diabetes mellitus II
 - Trastornos psiquiátricos
 - Frecuencia no conocida: depresión
 - Trastornos del sistema nervioso
 - Frecuentes: cefalea, mareos
 - Muy raras: polineuropatía, pérdida de memoria
 - Frecuencia no conocida: neuropatía periférica, alteraciones del sueño incluyendo insomnio y pesadillas
 - Trastornos respiratorios
 - Frecuencia no conocida: tos y disnea
 - Trastornos gastrointestinales
 - Frecuentes: estreñimiento, náusea, dolor abdominal
 - Raras: pancreatitis

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Frecuencia no conocida: diarrea
- Trastornos hepáticos
 - Raras: incremento de aminotransferasas
 - Muy raras: ictericia, hepatitis
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
 - Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria
 - Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens Johnson
- Trastornos músculo-esqueléticos y tejido conjuntivo
 - Frecuentes: mialgias
 - Raras: Miopatía, rabdomiolisis
 - Muy raras: artralgias
 - Frecuencia no conocida: alteraciones en los tendones, incluso ruptura. Miopatía necrotizante
- Trastornos renales o urinarios
 - Muy raras: hematuria
- Trastornos del aparato reproductor
 - Ginecomastia
- Trastornos generales
 - Frecuentes: astenia
 - Frecuencia no conocida: edema
- Otros sistemas:
 - Raros pero importantes, han sido reportados: pruebas anormales de función tiroidea, trastornos cognitivos, depresión, aumentos de la HbA1c

Interacciones

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

-Para Ácido Acetil-salicílico:

- Diuréticos: Posible disminución del efecto diurético secundario al uso concomitante con ácido acetil-salicílico.
- AINEs: potencialización de los efectos adversos gastrointestinales de los AINEs por el uso concomitante con ácido acetil-salicílico.
 - Ibuprofeno: datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto del ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la agregación plaquetaria, cuando ambos se administran de manera concomitante.
 - Metamizol: puede reducir el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico si se administra concomitantemente.
- Antidiabéticos orales: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede incrementar los efectos hipoglicemiantes.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Metotrexato: a dosis de 15 mg/semana y superiores: los AINEs disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato
- Acetazolamida: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede incrementar los niveles séricos incrementando la toxicidad.
- Probenecid: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico disminuye la acción uricosúrica.
- Ácido valproico: el uso concomitante con ácido acetil-salicílico puede desplazar las uniones proteicas del ácido valproico conduciendo a un incremento de los niveles séricos.
- Anticoagulantes, trombolíticos y otros inhibidores de la agregación plaquetaria: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (International Normalized Ratio).
- Uricosúricos: la administración conjunta de uricosúricos y ácido acetilsalicílico produce, además de una disminución del efecto de estos últimos, una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

- Para Valsartán:

- Puede incrementar los efectos farmacológicos de los IECAs, antipsicóticos de segunda generación, ciclosporina, hidroclorotiazida, antihipertensivos en general, litio y drospirenona.
- Los niveles séricos del valsartan pueden incrementarse por el uso concomitante con alfuzosin, aliskiren, barbitúricos, dapoxetina, diazóxido, eplerenona, gemfibrozilo, heparinas, inhibidores de la PD5, sales de potasio y trimetoprim
- Valsartan puede disminuir los niveles séricos de anfetaminas, metilfenidato, yohimbina.
- Litio: Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II. Si la combinación resulta necesaria, se recomienda una monitorización exhaustiva de los niveles séricos de litio. Si se utiliza también un diurético, el riesgo de toxicidad por litio puede presumiblemente aumentar aún más.
- Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio y otras sustancias que puedan aumentar los niveles de potasio: Si se considera necesario el uso de un medicamento que afecte a los niveles de potasio en combinación con valsartán, se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de potasio.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Para Rosuvastatina:

- Evítese el uso concomitante de rosuvastatina con gemfibrozilo, ácido fusídico sistémico y voxilaprevir.
- Los niveles séricos de rosuvastatina pueden incrementarse por la administración concomitante de bezafibrato, ciprofibrato, ciclosporina, dronaderona, eltrombopag, fenofibrato y derivados, gemfibrozilo, itraconazol, ritobavir y antiretrovirales.
- Gemfibrozilo y otros medicamentos reductores del colesterol: la administración concomitante de rosuvastatina y gemfibrozilo duplicó la C_{max} y el AUC de la rosuvastatina.
- Los antiácidos pueden disminuir hasta en un 50% los niveles séricos de rosuvastatina. Se recomienda la administración 2 horas antes o después.
- Antagonistas de la vitamina K: como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el inicio del tratamiento o la escalada de la dosis con rosuvastatina en pacientes tratados de forma concomitante con antagonistas de la vitamina K (p.ej. warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos) puede dar lugar a incrementos del Índice Normalizado Internacional (INR). La interrupción del tratamiento o la disminución de la dosis de rosuvastatina pueden resultar en una disminución del INR. En tales casos, es recomendable llevar a cabo una monitorización adecuada del INR.
- Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS): la administración conjunta de rosuvastatina y un anticonceptivo oral originó un incremento del AUC de etinilestradiol y norgestrel del 26% y 34%, respectivamente. Deben tenerse en cuenta estos aumentos de los niveles plasmáticos a la hora de establecer la dosis del anticonceptivo oral.

Poblaciones especiales:

- **Pediatría:** No se ha establecido la eficacia ni la seguridad de esta combinación en la población pediátrica. Su uso está contraindicado en menores de 18 años.
- **Geriatría:** No se han detectado diferencias en la eficacia y seguridad de la combinación en la población anciana comparativamente con los sujetos jóvenes.
- **Insuficiencia renal:** No se requiere disminución de las dosis en enfermedad renal leve o moderada. Debido al ácido acetil-salicílico, debe evitarse su uso en pacientes con enfermedad renal severa (filtración glomerular < 10 mL/min).
- **Insuficiencia hepática:** El uso crónico de ácido acetil-salicílico puede resultar en elevación sérica de los niveles de ALT.
- **Embarazo:** El uso de AINES durante el tercer trimestre del embarazo favorece el cierre prematuro del Ductus Arteriosus. No existen datos de seguridad de esta combinación en mujeres en gestación por lo que su administración está contraindicada.
- **Lactancia:** No existe información acerca de si este producto se elimina por la leche materna. Su uso está contraindicado durante la lactancia.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años

Dosificación:

- Una (1) Cápsula al día, preferiblemente antes del desayuno o al menos una hora antes de alguno de los alimentos.
- Las cápsulas deben tragarse enteras, sin masticar ni sacar su contenido para triturar o disolver.

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 nueva asociación
- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado que allegue la información clínica que soporte la eficacia y seguridad de la asociación “**ÁCIDO ACETILSALICÍLICO + VALSARTAN + ROSUVASTATINA**” en la indicación propuesta. La Sala le recuerda al interesado la Norma 8.2.4.0.N40 la cual establece que “**No se aceptan asociaciones de hipolipemiantes con otros fármacos por no existir justificación terapéutica**”.

3.1.4.2 DEXKETOPROFENO 25 MG; TIICOLCHICÓSIDO 4 MG

Expediente : 20204360

Radicado : 20211113413

Fecha : 11/06/2021

Interesado : TECNOQUÍMICAS S.A

Composición:

Cada cápsula blanda contiene Dexketoprofeno trometamol equivalente a 25 mg de Dexketoprofeno base y Tiicolchicósido 4 mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

Analgésico, relajante muscular

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Está contraindicado durante el embarazo o la lactancia, y en mujeres en edad fértil que no estén tomando medidas anticonceptivas. Contraindicado en menores de 18 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas conocidas al ácido acetilsalicílico o a cualquiera de los AINEs. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido- péptica. Disfunción hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min).

Pacientes con miastenia gravis, parálisis flácida o hipotonía muscular. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la colchicina u otras sustancias químicamente relacionadas. Pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Pacientes con diagnóstico o antecedentes de enfermedad convulsiva, pacientes con lesión cerebral, alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica o en aquellos con factores de riesgo o predisposición a desarrollar síndrome convulsivo. Se debe administrar con precaución o evitar su empleo en pacientes con depleción del volumen intravascular, alteraciones de la coagulación, pacientes con alteraciones hematológicas, hipertensión o en aquellos con alteración de la función cardíaca. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y Advertencias

Manténgase fuera del alcance de los niños; no exceda la dosis recomendada. No debe ser administrado por períodos superiores a siete días. Puede producir reacciones de fotosensibilidad por lo tanto no es recomendable la exposición solar mientras se ingiere el medicamento. Reducir la dosis en caso de diarrea. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. El Dextetopreno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. Pacientes con trastornos de la coagulación o en tratamientos con anticoagulantes deben ser observados con especial atención.

Toda mujer que se encuentre durante su vida fértil debe utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento. Riesgo de problemas de fertilidad en el desarrollo fetal y cáncer. El Tiocolchicósido no debe utilizarse en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos de carácter crónico. Los estudios preclínicos demostraron que el metabolito M2 del Tiocolchicósido indujo aneuploidía (es decir, un número desigual de cromosomas en células que se dividen) en concentraciones próximas a la exposición humana observada con dosis de 8 mg dos veces al día por vía oral. La aneuploidía se considera un factor de riesgo para la teratogenicidad, la toxicidad embrio-fetal, el aborto espontáneo y la reducción de la fertilidad masculina, así como un posible factor de riesgo para el cáncer.

Reacciones adversas

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tiocolchicósido

Algunos de los eventos adversos más frecuentemente reportados son: Cefalea, dispepsia, epigastralgia, pirosis, alteración en la consistencia de las heces y/o diarrea.

Otros eventos reportados con menor frecuencia son: Reacciones de fotosensibilidad, reacciones alérgicas (eritema, rash, dermatitis, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo y excepcionalmente shock anafiláctico), fotofobia, dolor abdominal, náuseas, vómito alteraciones de boca, incremento de la salivación, estreñimiento, fasciculaciones, incontinencia urinaria, rubor facial y visión borrosa.

Se han reportados somnolencia, cansancio, insomnio y mareos, pero con una incidencia similar a la reportada en el grupo placebo en los estudios clínicos, y significativamente menor en comparación con otros relajantes musculares.

Se ha publicado un caso de un evento adverso desulfahemoglobinemia, aunque no existe la certeza de una relación causal.

Dexketoprofeno

Como eventos adversos frecuentes (incidencia entre el 1 y el 10%) se han descrito náuseas y vómito. Como eventos adversos raros (incidencia entre el 0,01 y el 1%) se han descrito anemia, cefalea, mareo, insomnio y somnolencia, visión borrosa, hipotensión y sofocos, dolor abdominal, dispepsia, diarrea, estreñimiento, hematemesis y sequedad de boca, incremento de los valores de transaminasas, molestias hepáticas e ictericia, dermatitis, prurito, erupciones exantemáticas, exceso de sudoración, urticaria y acné, rigidez muscular, rigidez articular, calambres musculares, poliuria y dolor renal, trastornos del ciclo menstrual y alteraciones prostáticas. Como eventos adversos muy raros (incidencia menor al 0,01%) se han descrito neutropenia y trombocitopenia, hiperglucemia, hipoglucemia e hipertrigliceridemia, parestesia, tinnitus, extrasístole auricular o extrasístole ventricular y taquicardia, hipertensión arterial, edema maleolar y tromboflebitis superficial, bradipnea, insuficiencia respiratoria, espasmo bronquial, disnea úlcera péptica, hemorragia digestiva y/o perforación intestinal, anorexia, alteraciones pancreáticas y pancreatitis, alteraciones hepáticas (hepatopatía), reacciones mucocutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), angioedema y reacciones de fotosensibilidad y alteraciones renales (nefritis intersticial o síndrome nefrótico).

Interacciones

AINEs: la administración conjunta de varios AINEs puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.

Anticoagulantes orales: el uso de heparina parenteral por encima de las dosis profilácticas y ticlopidina, incrementan el riesgo de hemorragias, debido a una inhibición de la función plaquetaria y daño de la mucosa gastrointestinal.

Sales de litio: los AINEs aumentan los niveles del litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto, este parámetro

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con Dexketoprofeno y Tiocolchicósido.

Metotrexato: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su depuración renal.

Hidantoínas y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Diuréticos: el tratamiento con AINEs se asocia a un riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados (disminución de la filtración glomerular debido a una disminución de la síntesis de prostaglandinas renales). El tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo. En caso de prescripción simultánea de Dexketoprofeno y Tiocolchicósido con un diurético, es esencial asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar al inicio del tratamiento la función renal.

Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se debe intensificar la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangría con mayor frecuencia.

Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica, debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con AINEs.

Sulfonilureas: Los AINEs pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Heparina de bajo peso molecular: cuando se ha administra el Dexketoprofeno y Tiocolchicósido juntamente con heparina de bajo peso molecular para la profilaxis del tromboembolismo venoso durante el periodo postoperatorio, no se han observado diferencias significativas en los parámetros de la coagulación. Sin embargo, debido al riesgo incrementado de sangrado, se recomienda precaución.

Betabloqueadores: el tratamiento con AINEs puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Ciclosporina y tacrolimus: su nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINEs debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.

Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.

Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de Dexketoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del Dexketoprofeno.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Glucósidos cardíacos: los AINEs pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.

Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la Mifepristona, los AINEs no deberían utilizarse en los 8 - 12 días posteriores a la administración de la Mifepristona.

Quinolonas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINEs pueden aumentar el riesgo de desarrollar convulsiones.

Poblaciones Especiales

Embarazo: existen datos limitados sobre el uso de Tiocolchicósido durante la gestación. Por lo tanto, los posibles riesgos para el embrión y el feto son desconocidos. Los estudios preclínicos indicaron que el metabolito de Tiocolchicósido 3- demetiltiocolchicina (M2, SL59.0955) puede estar asociado con aneuploidía (número anormal de cromosomas y pérdida de heterocigosidad) en las células en división, a niveles de exposición no mucho mayores que los alcanzados en el cuerpo con la dosis oral máxima recomendada. La aneuploidía es un factor de riesgo establecido para teratogenicidad, embriotoxicidad o aborto espontáneo y deterioro de la fertilidad masculina. En teoría, también aumenta el riesgo de cáncer, aunque cualquier riesgo de cáncer significativamente mayor dependería en general de la exposición a largo plazo a la sustancia causante. Los metabolitos de Tiocolchicósido no se asociaron con mutagenicidad (cambios en los genes) o clastogenicidad (daño estructural a los cromosomas).

Los estudios en animales con diversos AINEs han registrado distocia, aumento de la pérdida post- implantación y retraso en el parto. No existen estudios adecuados y bien controlados en humanos. No parece que el uso ocasional, salvo poco antes del parto, produzca efectos adversos fetales. No obstante, con el uso crónico durante el tercer trimestre, podrían producir teóricamente cierre prematuro del ductus arterioso del feto, por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. También pueden producir efecto antiagregante plaquetario, que podría complicar o prolongar la hemorragia materna y predisponer al recién nacido. Antes del parto, pueden reducir e incluso anular la contractilidad uterina, retrasando el parto y prolongando la gestación. El uso de estos fármacos, especialmente durante el tercer trimestre, sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se recomienda en ninguna circunstancia el uso de Dexketoprofeno más Tiocolchicósido para mujeres en embarazo, con sospecha de este o que no estén utilizando un método de anticoncepción oral adecuado con una muy buena adherencia.

Lactancia: existen varios reportes acerca de que el Tiocolchicósido se excreta en la leche materna, por tanto, no se recomienda su uso a las madres que estén en el periodo de lactancia materna, pues se desconocen los efectos sobre el lactante.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del Dexketoprofeno ni del Tiocolchicósido en pacientes pediátricos por lo que no se debe usar en pacientes menores de 18 años.

Población geriátrica: La población adulta mayor parece ser más susceptibles a los efectos adversos de los AINEs. El riesgo de padecer enfermedad ulcerosa grave esta incrementado en mayores de 65 años, y parece ser dosis-dependiente. Además, pueden causar retención de líquidos, pudiendo producir complicaciones cardiovasculares y reducción de la eficacia de los tratamientos antihipertensivos. Se recomienda precaución en su uso.

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (Depuración de creatinina entre 50-80 ml/min) la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. No deberá utilizarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. (Depuración de creatinina entre <50 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child-Pugh 5- 9), la dosis de Dexketoprofeno debe reducirse a una dosis total diaria de 50 mg. y ser monitorizada cuidadosamente. No deberá utilizarse en pacientes con disfunción hepática severa (puntuación Child-Pugh 10-15).

Vía de administración: oral

Dosificación y grupo etario

Adultos mayores de 18 años: Tomar una Cápsula cada 8 horas.

La dosis oral recomendada máxima de Tiocolchicósido es de 8mg cada 12 horas; la dosis total diaria de Dexketoprofeno no se debe exceder de 75 mg. La duración del tratamiento no debe ser superior a 7 días consecutivos.

Grupo etario y población objetivo

Mayores de 18 años.

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 nueva asociación
- Información para Prescribir Versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que la información allegada corresponde en su mayoría a estudios publicados en la literatura científica sobre los efectos de cada medicamento por separado. Uno de los

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estudios (*Evaluation of the analgesic efficacies of Dexketoprofen Trometamol and Dexketoprofen Trometamol + Thiocolchicoside combinations in the impacted third molar surgery: Randomised clinical trial*) no evidenció, con resultados estadísticamente significativos, disminución en la escala del dolor de la asociación con respecto a Dexketoprofeno solo. Por consiguiente, la Sala considera que debe allegar información clínica adicional comparativa con cada uno de los principios activos por separado que demuestre el beneficio adicional de la asociación propuesta.

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 TEGLUTIK® RILUZOL 5 MG/ML - SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 20204277

Radicado : 20211112799

Fecha : 10/06/2021

Interesado : CELNOVA PHARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada ml de suspensión oral contiene 5 mg de riluzol

Forma farmacéutica: suspensión oral

Indicaciones

Teglutik® está indicado para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Los ensayos clínicos han demostrado que riluzol aumenta la supervivencia en pacientes con ELA (ver Propiedades farmacodinámicas). La supervivencia se define como pacientes que estaban vivos, sin intubación para ventilación mecánica y sin traqueotomía. No hay evidencia de que riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. En las últimas etapas de ELA no se ha demostrado que riluzol sea efectivo. La seguridad y eficacia de riluzol se ha estudiado únicamente en ELA. Por lo tanto, riluzol no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al riluzol o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Enfermedad hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Precauciones y Advertencias

No hay evidencia de que riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. En las últimas etapas de ELA no se ha demostrado que riluzol sea efectivo. La seguridad y eficacia de riluzol se ha estudiado únicamente en ELA. Por lo tanto, riluzol no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras.

Alteración hepática:

Riluzol debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de función hepática anormal o en pacientes con ligeras elevaciones de las transaminasas séricas (ALT/SGPT; AST/SGOT hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)), bilirrubina, y/o gamma-glutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente bilirrubina elevada) debe excluir el uso del riluzol (ver Reacciones Adversas).

Debido al riesgo de hepatitis, se deben determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se determinarán cada mes durante los 3 primeros meses del tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y posteriormente de forma periódica. En pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT, las determinaciones se realizarán con mayor frecuencia.

Si los niveles de ALT aumentan hasta 5 veces por encima del límite superior del rango normal, el tratamiento con riluzol debe ser interrumpido. No hay datos del efecto de una reducción de dosis o de un reinicio del tratamiento en pacientes que han desarrollado un aumento de los valores de ALT de hasta 5 veces por encima del límite superior del rango normal. Por ello, en esta situación no se recomienda una nueva administración de riluzol.

Neutropenia:

Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier enfermedad febril. En ese caso el médico controlará el recuento de glóbulos blancos e interrumpirá el tratamiento en caso de neutropenia (ver Reacciones Adversas).

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos graves (ver Reacciones Adversas). Si se desarrollan síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, se debe realizar una radiografía de tórax y en caso de que los resultados indiquen enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo opacidades bilaterales difusas pulmonares), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas desaparecieron tras la interrupción del medicamento y tratamiento sintomático.

Función renal alterada:

No se han llevado a cabo estudios de dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal (ver Posología y Forma de Administración).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene 4000 mg de sorbitol líquido (E420) en 10 ml de suspensión oral., por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares o si le han diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), un trastorno genético poco común en el que una persona no puede descomponer la fructosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 10 ml de suspensión oral, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos fase III llevados a cabo en pacientes con ELA tratados con riluzol, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron: astenia, náuseas y pruebas de la función hepática anormales.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación, utilizando 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 $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos de la Sangre y del sistema linfático			Anemia	Neutropenia grave (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales de empleo</i>)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoide, angioedema	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo, parestesia oral y somnolencia		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales de empleo</i>)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal, vómitos	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de la función hepática anormales			Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares:

Los aumentos de ALT aparecieron habitualmente en el curso de los tres meses después del comienzo del tratamiento con riluzol; fueron habitualmente transitorios y los niveles volvieron a situarse por debajo de 2 veces el LSN tras 2 a 6 meses de tratamiento continuado. Estos aumentos podrían estar asociados con ictericia. En pacientes de ensayos clínicos (n=20) con aumentos de ALT por encima de 5 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y, en la mayoría de los casos, los niveles volvieron a menos 2 veces el LSN en un periodo de tiempo de 2 a 4 meses (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo*).

Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática - 3,2% (194/5995) de los pacientes asiáticos y 1,8% (100/5641) de los pacientes caucásicos. La exposición total a riluzol suspensión oral y riluzol comprimidos fue bioequivalente, siendo la C_{max} de la suspensión oral aproximadamente un 20% más alta (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

No puede excluirse un riesgo ligeramente superior de reacciones adversas que se consideran relacionadas con la dosis o la exposición al riluzol (por ejemplo mareos, diarrea, astenia y aumento de ALT).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. Ante la ausencia de estudios de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe administrarse con otros medicamentos.

Los estudios in vitro utilizando preparaciones microsomales de hígado humano sugieren que la CYP 1A2 es la principal isozima implicada en el metabolismo oxidativo inicial del riluzol. Los inhibidores del CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían, potencialmente, disminuir la tasa de eliminación de riluzol, mientras que los inductores del CYP 1A2 (por ejemplo, tabaco, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) podrían aumentar la eliminación del riluzol.

Poblaciones Especiales

Alteración de la función renal:

No hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada o insuficiencia renal crónica grave (aclaramiento creatinina renal entre 10 y 50 ml.min⁻¹) y voluntarios sanos tras una sola dosis de 50 mg de riluzol.

Pacientes de edad avanzada:

Los parámetros farmacocinéticos de riluzol tras la administración de dosis múltiples (4,5 días de tratamiento con 50 mg de riluzol dos veces al día) no se ven alterados en los pacientes de edad avanzada (> 70 años).

Alteración de la función hepática:

El área bajo la curva de riluzol tras una sola dosis de 50 mg aumenta en unas 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y en unas 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

Raza:

Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la farmacocinética de riluzol y su metabolito N-hidroxiriluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 voluntarios sanos japoneses y 16 adultos caucásicos varones. Este ensayo clínico demostró que el grupo de voluntarios sanos japoneses presentaba una exposición menor a riluzol (C_{max} 0,85 [IC 90% 0,68 a 1,08] y AUC_{inf} 0,88 [IC 90% 0,69 a 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

Género:

Se ha llevado a cabo un estudio de bioequivalencia entre Teglutik® suspensión oral y Rilutek comprimidos. Los resultados demostraron bioequivalencia entre ambas formulaciones en mujeres, mientras que se observó una mayor exposición en términos de C_{max} y área bajo la curva de riluzol en varones. Sin embargo no se espera un impacto clínico relevante.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de administración

La suspensión debe ser administrada por vía oral y alternativamente su administración también es adecuada mediante sonda de alimentación enteral. No es necesaria su dilución con líquidos. La suspensión se administra por medio de una jeringa dosificadora graduada.

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Dosificación y grupo etario

El tratamiento con Teglutik® solo debería ser iniciado por un médico especialista con experiencia en el campo de enfermedades de las neuronas motoras.

Posología

Adultos y personas de edad avanzada:

La dosis diaria recomendada para adultos o personas de edad avanzada es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No es esperable que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Se recomienda tomar 10ml de suspensión dos veces al día (10ml corresponden a 50mg de riluzol)

Personas de edad avanzada:

En base a los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de Teglutik® en esta población.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Teglutik® en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del riluzol en cualquier enfermedad neurodegenerativa en niños o adolescentes.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Teglutik® en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios de dosis repetidas en esta población (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática: (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de empleo) y Propiedades Farmacocinéticas).

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



- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto Versión allegada mediante radicado 20211112799
- Información para prescribir versión radicado 20211112799

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda la aprobación de la información farmacológica presentada, pero la indicación debe circunscribirse al siguiente texto: *“Coadyuvante en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica”*. Se incluye la nueva forma farmacéutica en suspensión oral a la concentración de 5 mg/ml de riluzol en la norma 19.18.0.0.N60.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al riluzol o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.
- Enfermedad hepática o valores basales de transaminasas mayores a 3 veces el límite superior del rango normal.

Pacientes que estén embarazadas o en periodo de lactancia.

Precauciones y Advertencias

No hay evidencia de que riluzol ejerza un efecto terapéutico sobre la función motora, función pulmonar, fasciculaciones, fuerza muscular y síntomas motores. En las últimas etapas de ELA no se ha demostrado que riluzol sea efectivo. La seguridad y eficacia de riluzol se ha estudiado únicamente en ELA. Por lo tanto, riluzol no debe utilizarse en pacientes con otras enfermedades de las neuronas motoras.

Alteración hepática:

Riluzol debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de función hepática anormal o en pacientes con ligeras elevaciones de las transaminasas séricas (ALT/SGPT; AST/SGOT hasta 3 veces el límite superior del rango normal (LSN)), bilirrubina, y/o gamma-glutamil transferasa (GGT). Las elevaciones basales de varias pruebas de función hepática (especialmente bilirrubina elevada) debe excluir el uso del riluzol (ver Reacciones Adversas).

Debido al riesgo de hepatitis, se deben determinar las transaminasas séricas, incluyendo ALT, antes y durante el tratamiento con riluzol. Los valores de ALT se determinarán cada mes durante los 3 primeros meses del tratamiento, cada 3 meses durante el resto del primer año, y posteriormente de forma periódica. En pacientes que desarrollen niveles elevados de ALT, las determinaciones se realizarán con mayor frecuencia.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si los niveles de ALT aumentan hasta 5 veces por encima del límite superior del rango normal, el tratamiento con riluzol debe ser interrumpido. No hay datos del efecto de una reducción de dosis o de un reinicio del tratamiento en pacientes que han desarrollado un aumento de los valores de ALT de hasta 5 veces por encima del límite superior del rango normal. Por ello, en esta situación no se recomienda una nueva administración de riluzol.

Neutropenia:

Debe advertirse a los pacientes que comuniquen a su médico cualquier enfermedad febril. En ese caso el médico controlará el recuento de glóbulos blancos e interrumpirá el tratamiento en caso de neutropenia (ver Reacciones Adversas).

Enfermedad pulmonar intersticial:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes tratados con riluzol, algunos de ellos graves (ver Reacciones Adversas). Si se desarrollan síntomas respiratorios como tos seca y/o disnea, se debe realizar una radiografía de tórax y en caso de que los resultados indiquen enfermedad pulmonar intersticial (por ejemplo opacidades bilaterales difusas pulmonares), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con riluzol. En la mayoría de los casos notificados, los síntomas desaparecieron tras la interrupción del medicamento y tratamiento sintomático.

Función renal alterada:

No se han llevado a cabo estudios de dosis repetidas en pacientes con alteración de la función renal (ver Posología y Forma de Administración).

Este medicamento contiene 4000 mg de sorbitol líquido (E420) en 10 ml de suspensión oral., por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

El sorbitol es una fuente de fructosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares o si le han diagnosticado intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), un trastorno genético poco común en el que una persona no puede descomponer la fructosa, consulte con su médico antes de tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 10 ml de suspensión oral, es decir, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos fase III llevados a cabo en pacientes con ELA tratados con riluzol, las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas fueron: astenia, náuseas y pruebas de la función hepática anormales.

Tabla resumen de reacciones adversas

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas clasificadas por frecuencias se relacionan a continuación, utilizando 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 $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	No conocida
Trastornos de la Sangre y del sistema linfático			Anemia	Neutropenia grave (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales</i>)
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafilactoides, angioedema	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareo, parestesia oral y somnolencia		
Trastornos cardíacos		Taquicardia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Enfermedad pulmonar intersticial (ver <i>Advertencias y Precauciones especiales de</i>)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Diarrea, dolor abdominal, vómitos	Pancreatitis	
Trastornos hepatobiliares	Pruebas de la función hepática anormales			Hepatitis



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Dolor		
--	---------	-------	--	--

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hepatobiliares:

Los aumentos de ALT aparecieron habitualmente en el curso de los tres meses después del comienzo del tratamiento con riluzol; fueron habitualmente transitorios y los niveles volvieron a situarse por debajo de 2 veces el LSN tras 2 a 6 meses de tratamiento continuado. Estos aumentos podrían estar asociados con ictericia. En pacientes de ensayos clínicos (n=20) con aumentos de ALT por encima de 5 veces el LSN, se interrumpió el tratamiento y, en la mayoría de los casos, los niveles volvieron a menos de 2 veces el LSN en un periodo de tiempo de 2 a 4 meses (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Los datos de los estudios indican que los pacientes asiáticos pueden ser más susceptibles de presentar anomalías en las pruebas de la función hepática - 3,2% (194/5995) de los pacientes asiáticos y 1,8% (100/5641) de los pacientes caucásicos. La exposición total a riluzol suspensión oral y riluzol comprimidos fue bioequivalente, siendo la Cmax de la suspensión oral aproximadamente un 20% más alta (ver Propiedades Farmacocinéticas).

No puede excluirse un riesgo ligeramente superior de reacciones adversas que se consideran relacionadas con la dosis o la exposición al riluzol (por ejemplo mareos, diarrea, astenia y aumento de ALT).

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. Ante la ausencia de estudios de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe administrarse con otros medicamentos.

Los estudios in vitro utilizando preparaciones microsomales de hígado humano sugieren que la CYP 1A2 es la principal isozima implicada en el metabolismo oxidativo inicial del riluzol. Los inhibidores del CYP 1A2 (por ejemplo, cafeína, diclofenaco, diazepam, nicergolina, clomipramina, imipramina, fluvoxamina, fenacetina, teofilina, amitriptilina y quinolonas) podrían, potencialmente, disminuir la tasa de eliminación de riluzol, mientras que los inductores del CYP 1A2 (por ejemplo, tabaco, alimentos preparados a la parrilla con carbón vegetal, rifampicina y omeprazol) podrían aumentar la eliminación del riluzol.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poblaciones Especiales

Alteración de la función renal:

No hay diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con insuficiencia renal moderada o insuficiencia renal crónica grave (aclaramiento creatinina renal entre 10 y 50 ml.min⁻¹) y voluntarios sanos tras una sola dosis de 50 mg de riluzol.

Pacientes de edad avanzada:

Los parámetros farmacocinéticos de riluzol tras la administración de dosis múltiples (4,5 días de tratamiento con 50 mg de riluzol dos veces al día) no se ven alterados en los pacientes de edad avanzada (> 70 años).

Alteración de la función hepática:

El área bajo la curva de riluzol tras una sola dosis de 50 mg aumenta en unas 1,7 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica leve y en unas 3 veces en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada.

Raza:

Se ha realizado un ensayo clínico para evaluar la farmacocinética de riluzol y su metabolito N-hidroxiriluzol tras la administración oral repetida dos veces al día durante 8 días en 16 voluntarios sanos japoneses y 16 adultos caucásicos varones. Este ensayo clínico demostró que el grupo de voluntarios sanos japoneses presentaba una exposición menor a riluzol (C_{max} 0,85 [IC 90% 0,68 a 1,08] y AUC_{inf} 0,88 [IC 90% 0,69 a 1,13] y una exposición similar al metabolito. Se desconoce la significación clínica de estos resultados.

Género:

Se ha llevado a cabo un estudio de bioequivalencia entre Teglutik® suspensión oral y Rilutek comprimidos. Los resultados demostraron bioequivalencia entre ambas formulaciones en mujeres, mientras que se observó una mayor exposición en términos de C_{max} y área bajo la curva de riluzol en varones. Sin embargo no se espera un impacto clínico relevante.

Vía de administración

La suspensión debe ser administrada por vía oral y alternativamente su administración también es adecuada mediante sonda de alimentación enteral. No es necesaria su dilución con líquidos. La suspensión se administra por medio de una jeringa dosificadora graduada.

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones



Dosificación y grupo etario

El tratamiento con Teglutik® solo debería ser iniciado por un médico especialista con experiencia en el campo de enfermedades de las neuronas motoras.

Posología

Adultos y personas de edad avanzada:

La dosis diaria recomendada para adultos o personas de edad avanzada es de 100 mg (50 mg cada 12 horas). No es esperable que dosis diarias más altas produzcan un aumento significativo del beneficio terapéutico.

Se recomienda tomar 10ml de suspensión dos veces al día (10ml corresponden a 50mg de riluzol)

Personas de edad avanzada:

En base a los datos farmacocinéticos, no hay instrucciones especiales para el uso de Teglutik® en esta población.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Teglutik® en niños debido a la ausencia de datos sobre la seguridad y eficacia del riluzol en cualquier enfermedad neurodegenerativa en niños o adolescentes.

Dosis en pacientes con insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de Teglutik® en pacientes con alteración de la función renal ya que no se han realizado estudios de dosis repetidas en esta población (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática: (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones especiales de empleo) y Propiedades Farmacocinéticas).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N60 Se acepta riluzole con la única indicación de coadyuvante en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

Adicionalmente, Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para precibir al presente concepto.

3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.7.1 VENLAVITAE® 75 MG CÁPSULAS DURAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20080189

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Radicado : 20181117822
Fecha : 14/06/2018
Fecha CR : 28/12/2020
Interesado : GALENICUM HEALTH COLOMBIA S.A.S
Fabricante : PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A

Composición:

Cada capsula de liberación prolongada contiene venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75mg

Forma farmacéutica: Capsula liberación prolongada

Solicitud: El grupo de registros sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la evaluación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia para continuar con la obtención de Registro Sanitario del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto **VENLAVITAE® 75 MG** cápsulas duras de liberación prolongada (venlafaxina clorhidrato equivalente a venlafaxina 75mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- De acuerdo con el requerimiento del numeral 7.1.4 de la Resolución 1124 de 2016 y debido a la naturaleza del medicamento (fármaco de liberación prolongada) es necesario presentar el estudio *in vivo* en ayunas y en condición de sujetos alimentados. Tener en cuenta las consideraciones del numeral 6 de la Resolución 1124 de 2016 para la realización de dichos estudios.
- Allegar el informe de cada una de las validaciones analíticas realizadas para determinar el fármaco venlafaxina HCl en cada uno de los estudios, 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.
- 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 realizados (ayunas, sujetos alimentados). Incluir hoja de secuencia de inyecciones de los cromatogramas suministrados.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Allegar certificados analíticos de las muestras test y referencia utilizadas en los estudios. Indicar el tamaño del lote del medicamento test.
- Allegar copia del análisis estadístico realizado para cada una de las evaluaciones de los parámetros farmacocinéticos para la evaluación de eficacia del medicamento test.
- Allegar formato ASS-RSA-FM079 Versión 02 FORMATO DE PRESENTACION Y EVALUACION DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA completamente diligenciado.

3.1.7.2 DABIFIB® DABIGATRAN ETEXILATO 150 MG CÁPSULA DURA

Expediente : 20195074
Radicado : 20201253027
Fecha : 28/12/2020
Interesado : MSN LABS AMERICAS S.A.S
Fabricante : MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED

Composición:
Cada capsula dura contiene dabigatran etexilato 150mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto DABIFIB® DABIGATRAN ETEXILATO 150 MG cápsula dura (dabigatran etexilato 150mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Estudio in vitro:

- Aclarar cómo fueron evaluados en la validación los parámetros: selectividad, linealidad/rango, límite de cuantificación, exactitud, precisión, efecto del filtro y estabilidad para los medios de buffer a los valores de pH 4,5 (acetato) y pH 6,8 (fosfato). Indicar como se garantiza la robustez analítica para la determinación del analito dabigatran en los valores de pH referenciados, incluir los criterios de aceptación y los resultados obtenidos. Allegar 20% de los cromatogramas de la validación a los pH referenciados.
- Allegar perfil comparativo del medicamento test (biolote) dabigatran 150mg lote DC1809033A contra los medicamentos dabigatran 110mg lote DC1809025 y dabigatran 75mg lote DC1809013 en medio de disolución HCl de pH 1,2. Incluir los datos tabulados de las 12 lecturas en los tiempos de muestreo para

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



cada muestra y el cálculo del valor de f2 para las dos concentraciones evaluadas en la bioexención.

- Allegar los respectivos certificados de análisis de los medicamentos test: dabigatran 110mg lote DC1809025 y dabigatran 75mg lote DC1809013. Aclarar los tamaños de los lotes sometidos a evaluación por bioexención y adjuntar adicionalmente, copia del certificado CPP para esos productos.

Estudio in vivo:

- Allegar soporte actualizado o del año 2019, que demuestre que el centro QPS Bioserve India PVT Ltd donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio No. 605/19, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Aclarar cómo fueron codificadas e identificadas las muestras de plasma humano para los cuatro periodos del estudio.
- Allegar copia de la póliza de seguros prevista en el protocolo aprobado y que cubrió la realización del estudio *in vivo* para la determinación del fármaco dabigatran en plasma para los cuatro periodos del estudio No. 605/19 (15/07/2019 hasta 17/08/2019) en sujetos adultos sanos en condición de ayuno.
- A fin de cotejar la metodología utilizada en la cuantificación en plasma de dabigatran, allegar 20% de los cromatogramas completos (área, tiempo de retención, fecha de inyección, etc) de la validación del método No. MV0386 y descrita en el Reporte No. MVR0386 V00.
- Aclarar los criterios de la selección del rango utilizado para la evaluación de la variabilidad individual para Cmax: 69,84 – 143,19%.

3.1.7.3 CIPROTERONA ACETATO + ETINILESTRADIOL

Expediente : 20143105
Radicado : 20181064860 / 20201164190
Fecha : 14/09/2020
Interesado : SCANDINAVIA PHARMA LTDA
Fabricante : URUFARMA S.A

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene ciproterona acetato 2mg + etinilestradiol 0,03500mg

Forma farmacéutica: comprimidos recubiertos

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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto CIPROTERONA ACETATO + ETINILESTRADIOL (ciproterona acetato 2mg + etinilestradiol 0,03500mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Allegar copia de la póliza de seguro médico que cubrió el estudio AZ/BE/12/17/30 para la determinación de ciproterona acetato y etinil estradiol en plasma de voluntarias sanas, realizado en el centro Azidus Laboratories Ltd entre 03/2018 y 04/2018.
- Allegar certificado de BPM actualizado del laboratorio Urufarma SA de Montevideo - Uruguay.
- Allegar soporte que demuestre que el centro Azidus Laboratories Ltd donde se desarrollaron las etapas clínica y analítica del estudio AZ/BE/12/17/30, cumple con lo establecido en el Artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 para las etapas clínica y analítica.
- Allegar copia de los profesionales que participaron en el estudio AZ/BE/12/17/30: Dr. K.M. Aparna Mani (Investigador principal), Dr. T. Nageswara Rao (Bioanalítico) y Mr. V.C. Robin Rafus (Estadístico).
- Aclarar cuál es el tamaño del lote del medicamento test, Genoderm lote 38317. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*
- Aclarar cuál fue el menú, comidas o alimentos administrados a las participantes del estudio AZ/BE/12/17/30 durante su estancia en los 2 periodos de duración de la evaluación in vivo.

3.1.7.4 LENALIDOMIDA 25 MG CASPULAS

Expediente : 20196456
Radicado : 20201258227 / 20211017152
Fecha : 03/02/2021
Interesado : LABORATORIOS LA SANTÉ S.A
Fabricante : BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT LTD

Composición:
Cada cápsula contiene lenalidomida 25 mg

Forma farmacéutica: capsulas

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto LENALIDOMIDA 25 MG cápsulas (lenalidomida 25 mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- Allegar estudio completo de bioequivalencia *in vivo* donde se evidencie la evaluación del medicamento test: lenilomida 25mg cápsula, lote ALMAN0320 contra el medicamento de referencia (innovador de la misma forma farmacéutica y concentración) y se adjunte toda la información soporte, esto de acuerdo con las consideraciones para este tipo de estudio, las cuales se encuentran descritas en el Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016.
- Aclarar porque en el archivo adjunto 1 del Reporte No. CVC/AMVR/20/006 los cromatogramas fechados entre el 04/2020 y 06/2020, de Blanco, Solución estándar, Solución placebo, Solución test (25mg), Solución estándar, Solución test (25mg) Solución blanco (Int-8), y Solución test (25mg) Int-7, fueron adquiridos a una longitud de onda de 205nm, habiendo realizado la validación con una longitud de onda de 215nm.
- Aclarar cuál es el tamaño del lote de lenilomida 25mg, lote ALMAN0320, ya que la solicitud presentada indica 2000 cápsulas. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.3 de la Resolución 1124 de 2016, el cual indica: *“un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o in vivo, según corresponda.”*

3.1.7.5 RIVAROXABAN 10 MG TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20177233
Radicado : 20201258325
Fecha : 30/12/2020
Interesado : TECNOFARMA COLOMBIA SAS
Fabricante : FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A

Composición:
Cada tableta recubierta contiene rivaroxaban 10 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado sobre el producto **RIVAROXABAN 10 MG tableta recubierta (rivaroxaban 10 mg)**, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir en el siguiente sentido :

- Debido a que el Rivaroxaban es un fármaco BCS clase 2, allegar estudio completo de bioequivalencia *in vivo* donde se evidencie la evaluación del medicamento test de mayor concentración: Rivaroxaban 20mg tabletas FAPASA contra el medicamento de referencia (innovador de la misma forma farmacéutica y concentración) y el estudio de bioexención complementario con el biolote de 20mg frente a la concentración de 10mg Rivaroxaban FAPASA, recuerde que los tensoactivos no deben ser utilizados en los medios de disolución. Adjuntar toda la información soporte, esto de acuerdo con las consideraciones para estos tipos de estudio, las cuales se encuentran descritas en el Anexo técnico I de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar certificado de BPM del fabricante del medicamento test, Certificado de producto farmacéutico e indicar el tamaño el lote de los productos evaluados en los estudios del punto anterior.

**3.1.7.6 LAPAROL® 8 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA
LAPAROL® 6 MG PERAMPANEL TABLETA RECUBIERTA**

Expediente : 20176185
Radicado : 20201017904 / 20211029875
Fecha : 19/02/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S
Fabricante : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 8 mg de Perampanel
- Cada tableta recubierta contiene 6 mg de Perampanel

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014191 emitido mediante Acta No. 18 de 2020 numeral 3.1.7.11, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 18 de 2020 SEM numeral 3.1.7.11, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de Bioexención por proporcionalidad de fórmula de los productos: Perampanel 6mg tabletas de liberación inmediata y Perampanel 8mg tabletas de liberación inmediata, ambos fabricados por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. (Abbott Laboratorios de Colombia) y comparados frente al biolote del producto Perampanel 12mg tabletas de liberación inmediata, fabricado por LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. (Abbott Laboratorios de Colombia).

**3.1.7.7 AZIBLEN 1,0 mg
 AZIBLEN 0,5 mg**

Expediente : 20169620 / 20169625
Radicado : 20191179497 / 20211010352
Fecha : 25/01/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO - LAFRANCOL S.A.S.
Fabricante : LAFRANCOL S.A.S.

Composición: Cada Tableta contiene Rasagilina 0,5mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013518 emitido mediante Acta 10 de 2020 numeral 3.1.7.17, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 10 De 2020 Numeral 3.1.7.17., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de bioequivalencia para el producto Aziblen rasagilina tabletas fabricado por LAFRANCOL S.A.S / Cali, Colombia, teniendo en cuenta que no se demostró la clasificación de la permeabilidad de manera bibliográfica, para demostrar alta solubilidad no se realizó el ensayo de matraces de la USP y no se aclara porque en los perfiles de disolución para aziblen 0,5mg lafrancol se utiliza como comparador aziltec 1 mg y no 0,5 mg.

Así mismo se permite aclarar que el certificado de BPM es válido siempre y cuando se demuestre que el ensayo de disolución fue auditado dentro de la visita.

3.1.7.8 LAVUZID®

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20063923
Radicado : 20191175948 / 20201237593 / 20211056948
Fecha : 24/03/2021
Interesado : Seven Pharma Colombia S.A.S
Fabricante : M/s. Hetero Labs Limited, Unit III

Composición: Cada tableta contiene lamivudina 150 mg, zidovudina 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013517 emitido mediante Acta No. 10 de 2020 numeral 3.1.7.13, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 10 de 2020, numeral 3.1.7.13, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto LAVUZID (Lamivudina – zidovudina 150/ 300 mg) tabletas recubiertas fabricado por M/s. Hetero Labs Limited, Unit III. Frente al producto de referencia Combivir ® de GlaxoSmithKline, U.S.A.

3.1.7.9 CIPLAXEL PACLITAXEL LIGADO A ALBUMINA (NANOPARTICULAS)

Expediente : 20148763
Radicado : 20211068143
Fecha : 12/04/2021
Interesado : Cipla Ltd.
Fabricante : Cipla Ltd.

Composición:

Cada vial contiene paclitaxel ligado a albumina (nanoparticulas) 100mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado

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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto CIPLAXEL PACLITAXEL LIGADO A ALBUMINA (NANOPARTICULAS) (paclitaxel ligado a albumina (nanoparticulas) 100mg), la Sala

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar los soportes que demuestren que las CROs en las cuales se desarrolló el estudio, SIRO ClinPharm Pvt. Ltd. y Veeda Clinica research Pvt. Ltd se encuentran certificadas o reconocidas por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 o allegar un CVL del producto de un país de referencia.**
- **Especificar el lote y tamaño de lote del producto en evaluación, teniendo en cuenta que en el formato se indicó la información solo para el producto de referencia.**
- **Allegar los resultados de la estabilidad a largo plazo que cubra el periodo entre la toma y el análisis de las muestras.**

3.1.7.10 TRANORFIN® 70 MCG/H PARCHE TRANSDERMICO

Expediente : 20149716
Radicado : 20191143737 / 20201236626 / 20201234514
Fecha : 10/12/2020
Interesado : HB Human Bioscience S.A.S
Fabricante : Tesa Labtec GMBH

Composición: Cada parche contiene 40 mg de Buprenorfina

Forma farmacéutica: sistema transdérmico de liberación prolongada

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009558 emitido mediante Acta No. 02 de 2020, numeral 3.1.7.1, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.1.7.1, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto **BUPRENORPHIN TDS 70 µg/h PARCHE TRANSDÉRMICO** fabricado por Tesa Labtec GmbH, frente el producto de referencia **Transtec PRO® 70 Mikrogramm/h transdermales Pflaster**.

3.1.7.11 SUNITINIB CÁPSULAS 50 MG

Expediente : 20196622

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Radicado : 20201258589
Fecha : 30/12/2020
Interesado : BIOSPIFAR S.A
Fabricante : LOTUS PHARMACEUTICAL CO.

Composición:
Cada capsula contiene sunitinib 50mg

Forma farmacéutica: capsula

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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto **SUNITINIB cápsulas 50 MG (sunitinib 50mg)**, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Allegar el Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE), Código: ASS-RSA-FM079 diligenciado completamente en formato Word.**
2. **Informar en que países se encuentra comercializado el producto, teniendo en cuenta que no se diligenció esta información en el formato de presentación de información. Allegar CPP de alguno de los países de referencia para Colombia mencionados en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**
3. **Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto SUNITINIB Cápsulas 50 mg e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).**
4. **Allegar carta de aprobación del protocolo del estudio (código: NCS-544-17-CS Versión 01) por parte del comité de ética.**
5. **Dado que el estudio in vivo para SUNITINIB Cápsulas 50 mg se desarrolló en el año 2018, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del**

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- 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).
6. Dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
 7. Allegar resultados de los exámenes de laboratorio realizados a los sujetos que participaron en el estudio de Bioequivalencia, con la respectiva justificación de los valores anormales obtenidos.
 8. Allegar datos demográficos de los sujetos que participaron en el estudio, teniendo en cuenta que se incluyó esta información en el informe del estudio. Sin embargo, no se allegó el respectivo anexo.
 9. Allegar el esquema de aleatorización de los voluntarios que participaron en el estudio de bioequivalencia de acuerdo con el diseño del estudio realizado.
 10. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.
 11. Allegar los soportes cromatográficos de la validación bioanalítica de Sunitinib (mínimo 20%).
 12. Allegar documento de desarrollo farmacéutico completo. El documento allegado en los folios 761-795 se encuentra incompleto dado que inicia en la página 54 de 88.
 13. Allegar fórmulas cualicuantitativas para los productos SUNITINIB 12.5, 25 y 37.5 mg. Lo anterior teniendo en cuenta los lineamientos del numeral 10.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo, tenga en cuenta que las concentraciones menores pueden optar a bioexención siempre y cuando se cumpla los lineamientos establecidos en el anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
 14. Allegar soportes instrumentales de los perfiles de disolución realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8.
 15. Allegar validación analítica de los perfiles de disolución realizados a pH 1.2, 4.5 y 6.8 con los respectivos soportes instrumentales.

3.1.7.12 ALITIDINA

Expediente : 20147498
Radicado : 20181133825 / 20191010911 / 20211018836
Fecha : 05/02/2021
Interesado : AL PHARMA S.A
Fabricante : SHILPA MEDICARE LIMITED TELANGANA

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Acta 27 de 2019 numeral 3.1.7.16, con el fin de continuar con la

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los estudios de bioequivalencia para el producto Azacitidina 25mg/mL (100mg/vial) polvo liofilizado para suspensión para inyección fabricado por Shilpa Medicare Limited Telangana, India frente al producto de la referencia Vidaza de Celgene.

3.1.7.13. METGLITAL® 1000 /2 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20039447
Radicado : 20191244318 / 20201244972 / 20211020547
Fecha : 09/02/2021
Interesado : Laboratorios Silanes S.A.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 1000 mg de Metformina Clorhidrato, glimepirida 2 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013491 emitido mediante Acta 12 del 2020 SEM numeral 3.1.7.33, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación teniendo en cuenta que allegó información de soporte que demuestra que es el producto de referencia para la asociación Metformina Clorhidrato / glimepirida para sus diferentes concentraciones aprobadas (850mg/4mg, 850mg /2mg en tabletas de liberación prolongada; 1000mg /4mg, 1000mg /2mg en tabletas).

3.1.7.14 MOZOLA (TEMOZOLAMIDA 20MG)

Expediente : 20196779
Radicado : 20201258763
Fecha : 30/12/2020
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A

Composición:
Cada capsula dura contiene temozolamida 20mg

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: capsula dura

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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto **MOZOLA (TEMOZOLAMIDA 20MG)** (temozolamida 20mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar la validación completa de la metodología analítica para los perfiles de disolución, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). La validación debe ser previa a la realización de los perfiles.
2. Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución (pH 1,2, 4,5, 6,8).
3. Allegar la información acerca del tamaño del lote industrial con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo que establece la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”*.

3.1.7.15 MOZOLA (TEMOZOLAMIDA 5MG)

Expediente : 20197559
Radicado : 20211029856
Fecha : 19/02/2021
Interesado : EUROFARMA COLOMBIA S.A.S
Fabricante : EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A

Composición:
Cada capsula dura contiene temozolamida 5 mg

Forma farmacéutica: capsula dura

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto MOZOLA (temozolamida 5 mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. **Allegar la validación completa de la metodología analítica para los perfiles de disolución, para cada uno de los pHs establecidos en la Resolución 1124 de 2016 (pH 1,2, 4,5, 6,8) incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%). La validación debe ser previa a la realización de los perfiles.**
2. **Allegar los soportes cromatográficos (mínimo 20%) de los perfiles de disolución (pH 1,2, 4,5, 6,8).**
3. **Allegar la información acerca del tamaño del lote industrial con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo que establece la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”.***

3.1.7.16 FERRO F GRADUMET

Expediente : 20035990
Radicado : 2017138225 / 20191054065
Fecha : 22/03/2019
Interesado : TEOFARMA S.R.L.
Fabricante : TEOFARMA S.R.L.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene sulfato ferroso anhidro 325 mg equivalente a hierro 105mg, ácido fólico 350mcg

Forma farmacéutica: tableta recubierta de liberación modificada

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en el alcance 20191054065 del 22/03/2019, y dado que el interesado presenta los soportes de la transferencia del producto de referencia desarrollado por Abbott a su titularidad, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación teniendo en cuenta que no son necesarios los estudios de bioequivalencia por tratarse del producto de referencia.

3.1.7.17 TARKA® SR 180/2 TABLETAS

Expediente : 230359
Radicado : 20201129494 / 20211096488
Fecha : 19/05/2021
Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL 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 sostenida

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los requerimientos emitidos mediante Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.17, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.17, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora adecuados los perfiles de disolución para el producto TARKA SR 180mg / 2mg como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.18. TARKA® SR 240/4TABLETAS

Expediente : 19980087
Radicado : 20201129485 / 20211118890
Fecha CR : 18/06/2021

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Interesado : LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL 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 presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005205 emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.18, con el fin de continuar con la aprobación de los Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia del producto en referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado dio respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Acta No. 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.7.18, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora adecuados los perfiles de disolución para el producto TARKA SR 240mg / 4mg como soporte de la adición de fabricante, sin embargo, recomienda al Grupo de Registros Sanitarios la verificación de los demás requisitos para la aprobación de la modificación solicitada.

3.1.7.19 METFORMINA CLORHIDRATO LP 1000 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197266
Radicado : 20211026210
Fecha : 16/02/2021
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 1000mg

Forma farmacéutica: comprimidos 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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto METFORMINA CLORHIDRATO LP 1000 MG, comprimidos de liberación prolongada (metformina clorhidrato 1000mg), la Sala

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Aclarar las diferencias en la fórmula cuali-cuantitativa indicada en el formato de presentación (folio 331) y el CVL (folio 39).
2. Allegar la información acerca del tamaño del lote industrial y del lote con el cual se realizó el estudio con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo que establece la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”*.
3. Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo en escala log/lineal (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).

3.1.7.20 METFORMINA CLORHIDRATO LP 500 MG, COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197267
Radicado : 20211026241
Fecha : 16/02/2021
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 500mg

Forma farmacéutica: comprimidos 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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto METFORMINA CLORHIDRATO LP 500 MG,, comprimidos de liberación prolongada (metformina clorhidrato 500mg), la Sala

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Aclarar las diferencias en la fórmula cuali-cuantitativa indicada en el formato de presentación (folio 343) y el CVL (folio 38).
2. Allegar la información acerca del tamaño del lote industrial y del lote con el cual se realizó el estudio con el fin de poder evaluar el cumplimiento de lo que establece la resolución 1124 de 2016 anexo 1 numeral 7.3.1: *“Las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda”*.
3. Allegar las curvas de concentración sanguínea individual vs tiempo en escala log/lineal (numeral 7.8 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016).
4. Aclarar y justificar por qué en el estudio con alimentación, se presenta una extrapolación mayor al 20% en el ABC, del total de muestras del test (14 de 30 mediciones) y referencia (9 de 29 mediciones).

3.1.7.21 METFORMINA CLORHIDRATO LP 750 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20197337
Radicado : 20211026980
Fecha : 17/02/2021
Interesado : MEGA LABS S.A
Fabricante : MEGA LABS S.A

Composición:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene metformina clorhidrato 750mg

Forma farmacéutica: comprimidos 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 para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto METFORMINA CLORHIDRATO LP 750 MG,,

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



comprimidos de liberación prolongada (metformina clorhidrato 750mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

1. Allegar los perfiles de disolución a pH 1.2 y 4.5 (numeral 10.3.2.3 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). Solo se allegaron perfiles a pH 6.8.
2. Allegar la validación y los respectivos soportes instrumentales (mínimo 20%) para los perfiles de disolución a pH 1.2 y 4.5.
3. Allegar para la validación a pH 6.8, la prueba de robustez y el 20% de los soportes instrumentales.
4. Aclarar las diferencias en la fórmula cuali-cuantitativa indicada en el formato de presentación (folio 342) y el CVL (folio 39).
5. Aclarar el número del biolote, toda vez que el estudio in vivo se realizó con el lote M01770 y la bioexención por proporcionalidad de dosis con el lote M01771.
6. Se aclara que la aceptación de los perfiles de disolución para producto Metformina clorhidrato LP 750 mg, comprimidos de liberación prolongada, está condicionada al concepto final del estudio de bioequivalencia in vivo de la concentración de 1000mg presentado ante el Instituto bajo el radicado 20211026210 y al cumplimiento de los requisitos de bioexención por proporcionalidad de dosis de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia

3.1.8.1 NITROFURANTOINA CÁPSULAS 100 MG

Expediente : 20029519
Radicado : 20211086401
Fecha : 04/05/2021
Interesado : laboratorio profesional farmacéutico s.a. - laboratorio laproff s.a.

Composición:

Cada capsula dura de liberación prolongada contiene nitrofurantoina macrocristales 100mg

Forma farmacéutica: Capsulas duras de liberación prolongada

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación sobre el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia del producto NITROFURANTOINA CÁPSULAS 100 MG, comprimidos de liberación prolongada (nitrofurantoina macrocristales 100mg), la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda requerir al interesado en el sentido de:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



1. Allegar justificación que demuestre que el producto declarado como referencia en el protocolo, cumple con la definición establecida en la Resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2 elección del producto de comparación y con la circular 1000-133-18. **ANEXO 2. Selección producto de referencia.**
2. Allegar el “**FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)**” diligenciado de manera adecuada y en formato Word editable.
3. Especificar en el protocolo el tamaño del lote del producto (producto test) con el que se realizará el estudio. Tenga en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 en el numeral 7.3.1 establece, que las muestras deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible, se pueden utilizar lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
4. Allegar soporte bibliográfico de estudios de bioequivalencia de Nitrofurantoína, con resultados de CV intrasujeto reportados en revistas indexadas, teniendo en cuenta que en el folio 78 informa los datos tomados para el cálculo del tamaño muestral. Tenga en cuenta que en algunas situaciones puede no estar disponible información fiable relativa a la variabilidad esperada en los parámetros a estimar. Ahora bien, de ser necesario replantear el tamaño muestral, allegue el protocolo cumpliendo con los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016.
5. Tomando como base el coeficiente de variación propuesto en el protocolo (folio 78), se considera que el tamaño de muestra debe ser mayor al propuesto, debe allegar la justificación para el número de sujetos previsto. Ahora bien, si una vez revisado el diseño del estudio se considera modificarlo, allegar nuevamente la información completa para la determinación del tamaño de la muestra.
6. Incluir dentro de los criterios de inclusión, test de embarazo negativo, exámenes de Laboratorio en rangos normales y/o aptos por sección médica; y no fumador.
7. Incluir dentro de los criterios de exclusión, antecedentes de cirugía gástrica.
8. Justificar que los tiempos de muestreo establecidos en el protocolo son adecuados, teniendo en cuenta que la Resolución 1124 de 2016 indica en el numeral 7.4.5 que los puntos de muestreo deben incluir una muestra antes de la dosis, por lo menos 1 a 2 puntos antes de C_{max}, 2 puntos alrededor de la C_{máx} y 3 ó 4 puntos en la fase de eliminación. En general el muestreo debe continuar durante el tiempo suficiente para asegurar que el 80% de la AUC 0-infinito pueda ser determinado.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



9. Dando cumplimiento a lo establecido en el numeral 6.1.4 de la Resolución 1124 de 2016, allegar protocolo firmado por investigador y patrocinador.
10. Incluir en el protocolo del estudio que los resultados de los estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) deberán ser comunicados al INVIMA cuando estos lleguen a su fin o cuando se abandonen dentro de los 30 días calendario siguiente a la fecha de su finalización o abandono y que esta comunicación debe suscribirse por parte del investigador y radicarse ante el INVIMA.
11. Allegar póliza vigente respecto al cubrimiento de los voluntarios que participarán en el estudio.

No obstante, a los requerimientos técnicos anteriormente descritos, el interesado debe aclarar la solicitud del trámite, dado que revisado el expediente de la referencia se evidencia lo siguiente:

1. Resolución 2020038822 del 11 de Noviembre de 2020, por medio de la cual se cancela un registro sanitario.
2. No se encuentra incluido en normas farmacológicas la forma farmacéutica liberación prolongada del producto objeto de estudio.

3.1.8.2 ABIRATERONA 250 MG

Expediente : 20195275
Radicado : 20211088141
Fecha : 05/05/2021
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:
Cada tableta contiene abiraterona 250mg

Forma farmacéutica: tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del protocolo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia.

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

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 BENZIRIN ROSA

Expediente : 19970379

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado : 2017025899
Fecha : 27/07/2017
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A.

Composición:
Cada 100 g de polvo contiene Bencidamina Clorhidrato 5,3 g

Forma farmacéutica: polvo

Indicaciones:

Coadyuvante en inflamaciones de localización en la mucosa vaginal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, en embarazo, menores de 18 años o mayores de 65 y diabéticas. Se debe consultar primero al médico antes de utilizar este producto. Si los síntomas no mejoran o empeoran en 3 días se debe consultar al médico.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las 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 Bencidamina clorhidrato polvo medicado para uso tópico 0,49800 g sobre.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto solamente así:

Dosificación y Grupo etario

Posología: Sobres: Disolver el contenido de 1 sobre en medio litro de agua tibia, o 2 sobres en 1 litro de agua tibia y aplicar como ducha vaginal 1 o 2 veces al día.

Contraindicaciones:

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- **Uso exclusivo por vía vaginal.**
- **Se han reportado muy raros casos de reacciones alérgicas fotosensibles tras la exposición de las manos a la luz solar, por lo que se recomienda lavar las manos con abundante agua para eliminar posibles restos del medicamento.**

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





- En el caso de sensibilidad o irritación, o de quemazón o prurito persistente el tratamiento debe ser discontinuado y se instaurarán las medidas terapéuticas apropiadas.
- Si los síntomas no mejoran o empeoran en 3 días se debe consultar al médico.
- Incluir en el inserto la información correspondiente a uso durante el embarazo y lactancia, así como efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.
- Fertilidad, embarazo y lactancia: Estudios clínicos efectuados en mujeres embarazadas o en período de lactancia no han puesto en evidencia contraindicaciones a la utilización de este medicamento ni efectos indeseables en los lactantes, ya que la absorción sistémica es prácticamente despreciable.
- En sobredosis puede afectar el sistema nervioso central y afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

3.1.9.2 VOLTAREN 150 /DICLOFENACO SODICO 150 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 19987572
Radicado : 20191182927 / 20201253039
Fecha : 28/12/2020
Interesado : NOVARTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene 150 mg de Diclofenáco Sódico

Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones:

Analgésico antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción hepática severa.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo a las 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 Diclofenaco sódico tabletas de liberación prolongada 150 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información:

Dosificación y Grupo etario

Posología

Una tableta de 150 mg al día, cuando sea necesario, sin sobrepasar esta dosis.

Población destinataria general: adultos

La dosis diaria inicial recomendada es de 100 a 150 mg, que puede administrarse en forma de 1 comprimido de liberación prolongada Voltaren de 100 mg o 2 comprimidos de 75 mg. En los casos más leves y para el tratamiento a largo plazo, suele ser suficiente una dosis diaria de 75 a 100 mg.

Una tableta de 150 mg al día, cuando sea necesario, sin sobrepasar esta dosis.

Si los síntomas son más intensos durante la noche o por la mañana, es preferible tomar los comprimidos de liberación prolongada Voltaren de 75 mg y 100 mg con la cena.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Los comprimidos de liberación prolongada Voltaren de 75 mg y 100 mg no son adecuados

Enfermedad cardiovascular confirmada o factores importantes de riesgo cardiovascular

De manera general, se desaconseja el tratamiento con Voltaren en pacientes con enfermedad cardiovascular confirmada o con hipertensión descompensada. Si es necesario el tratamiento con Voltaren en dichos pacientes o en los que presentan factores importantes de riesgo cardiovascular, solo deberán recibirlo tras un análisis cuidadoso de su caso particular y administrando únicamente dosis ≤ 100 mg al día si el tratamiento dura más de 4 semanas.

Disfunción renal

Voltaren está contraindicado en pacientes con Insuficiencia Renal Severa (Depuración de creatinina menor o igual a 30mL/min).

Dado que no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción renal, es imposible recomendar un ajuste específico de la posología. Se aconseja precaución al administrar Voltaren a pacientes con disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

Voltaren está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Dado que no se han realizado estudios específicos en pacientes con disfunción hepática, es imposible recomendar un ajuste específico de la posología. Se aconseja precaución al administrar Voltaren a pacientes con disfunción hepática leve a moderada.

Modo de administración

Los comprimidos deben ingerirse enteros con un poco de líquido, de preferencia con las comidas, y no deben dividirse ni masticarse.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión mayo 2019 y la información para prescribir versión mayo 2019 allegados mediante radicado 20191182927.

3.1.9.3 STINARED® 100 mg/VIAL

Expediente : 20187426

Radicado : 20201149930

Fecha : 26/08/2020

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición: Cada vial contiene 100 mg de carmustina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto Versión 01 de Junio de 2020 y la información para prescribir (IPP) Versión 01 de Junio de 2020 allegada para el producto mediante escrito No. 20201149930 de 26/08/2020.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la siguiente información:

- **Dosificación**
- **Inserto Versión 01 de Junio de 2020**
- **Información para prescribir (IPP) Versión 01 de Junio de 2020**

DOSIFICACIÓN

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis

Como agente único en pacientes no tratados previamente: 150 a 200 mg / m² IV cada 6 semanas, administrado como dosis única o dividido en inyecciones diarias (75 a 100 mg / m² IV en dos días sucesivos).

En combinación con otros medicamentos mielosupresores o en pacientes en los que la reserva de la médula ósea está agotada, las dosis debe ajustarse como corresponda.

Administre carmustina durante el tiempo necesario de acuerdo con el regimen establecido. Premedique cada dosis con antieméticos.

Ajuste las dosis posteriores a la inicial de acuerdo con la respuesta hematológica del paciente a la dosis precedente. Se sugiere el siguiente esquema como una guía para el ajuste de la administración:

<i>Nadir después de una dosis previa</i>		<i>Porcentaje de dosis previa que se administrará</i>
<i>Leucocitos/ mm3</i>	<i>Plaquetas/ mm3</i>	
>4000	>100,000	100 %
3000 - 3999	75,000 - 99,999	100%
2000 - 2999	25,000 - 74,999	70%
<2000	<25,000	50%

No se debe administrar un ciclo repetido de carmustina hasta que los elementos sanguíneos circulantes hayan retornado a niveles aceptables (plaquetas por encima de 100.000/mm³, leucocitos por encima de 4.000 / mm³), y esto ocurre generalmente en seis semanas. Se deben supervisar con frecuencia los recuentos sanguíneos y no se deben administrar ciclos repetidos antes de seis semanas debido a toxicidad hematológica tardía.

Evalúe la función renal antes de la administración y periódicamente durante el tratamiento. Para pacientes con función renal comprometida, controle la toxicidad con mayor frecuencia. Descontinúe la carmustina si la depuración de creatinina es menor de 10 mL/min. No administre carmustina a pacientes con función renal comprometida. Vigile periódicamente las transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento.

Niños:

La carmustina se debe usar con extrema precaución en niños debido al alto riesgo elevado de toxicidad pulmonar.

Adultos mayores:

En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cuidadosa, usualmente iniciando en el extremo más bajo del rango de dosis, reflejando la mayor



frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Debido a que los pacientes adultos mayores tienen mayor probabilidad de tener función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y se debe supervisar la función renal.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 01 de Junio de 2020 y la información para prescribir Versión 01 de Junio de 2020.

3.1.9.4 ANIDULAFUNGINA 100 mg POLVO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20192678
Radicado : 20201215763
Fecha : 18/11/2020
Interesado : FRESENIUS DEUTSCHLAND GMBH / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo

Composición: Cada vial contiene anidulafungina 100 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo, de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre el inserto para el producto en mención, allegado mediante escrito No. 20201215763 de 18/11/2020.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar la siguiente información:

- **DOSIFICACIÓN**
- **Inserto, allegado mediante radicado del 20201215763 de 18/11/2020**

DOSIFICACIÓN

Anidulafungina siempre será preparado y le será administrado por un médico u otro profesional sanitario.

El tratamiento se inicia con 200 mg el primer día (dosis de carga), seguido por una dosis diaria de 100 mg (dosis de mantenimiento).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Anidulafungina debe administrarse una vez al día, mediante perfusión intravenosa (en goteo). La dosis de mantenimiento tarda 1,5 horas en administrarse y la dosis de carga 3 horas.

Su médico determinará la duración del tratamiento y la cantidad de Anidulafungina que se le administrará cada día, y controlará tanto su respuesta al tratamiento como su estado general.

En general, su tratamiento debe continuar durante al menos 14 días después del último día en que se detectó presencia de *Candida* en su sangre.

Si recibe más Anidulafungina del que debe: Si piensa que le han podido administrar demasiada Anidulafungina, consulte con su médico u otro profesional sanitario inmediatamente.

Si olvidó usar Anidulafungina: Como este medicamento se le administrará bajo estricta supervisión médica, es improbable que se olvide una dosis. No obstante, si piensa que han podido olvidar administrarle una dosis, consulte con su médico u otro profesional sanitario inmediatamente.

Su médico no debe administrarle una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con anidulafungina: No debe notar ninguno de los efectos de anidulafungina cuando su médico suspenda su tratamiento con anidulafungina.

Su médico puede recetarle otro medicamento después del tratamiento con este medicamento para continuar tratando su infección fúngica o prevenir una recaída.

Si vuelven a aparecer los síntomas iniciales de la infección, consulte con su médico u otro profesional sanitario inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante radicado del 20201215763 de 18/11/2020

3.1.9.5 VICK® FORT-9

Expediente : 20102177

Radicado : 20201258804 / 20211053540

Fecha : 19/03/2021

Interesado : PROCTER & GAMBLE COLOMBIA LTDA

Composición:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cada capsula blanda contiene acetaminofen 500 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, clorfeniramina maleato 2,0 mg

Forma farmacéutica: capsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del resfriado común

Contraindicación

Hipersensibilidad al medicamento. Hipertensión arterial, hipertiroidismo. Afecciones cardíacas severas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Advertencias: puede producir somnolencia. Hipersensibilidad al medicamento. Hipertensión arterial, hipertiroidismo. Afecciones cardíacas severas. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal, puede producir somnolencia.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones

Nueva dosificación y grupo etario

1 a 2 cápsulas cada 4-6 horas según sea necesario, sin exceder de 6 cápsulas al día. Tiempo mínimo entre cada dosis: 4 horas

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, si tiene algún síntoma de una reacción alérgica, deje de usar el producto y busque atención médica de inmediato. Hipertensión arterial, hipertiroidismo, afecciones cardíacas severas, diabetes, dificultad para orinar debido al agrandamiento de la próstata, glaucoma o epilepsia. Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Contiene acetaminofén.

No tome ningún otro producto que contenga acetaminofén mientras esté tomando este medicamento. Hable con un médico de inmediato si toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien. Tomar demasiado acetaminofén puede causar daño hepático grave. Pregúntele a un médico antes de usarlo si tiene una enfermedad hepática o renal o si bebe alcohol con regularidad. No lo use si está tomando un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos para la depresión, afecciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson) en las últimas 2 semanas. Si no

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sabe si su medicamento recetado contiene un IMAO, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este producto. Evitar el consumo de alcohol. No administrar a niños menores de 12 años. Puede producir somnolencia, mareos o visión borrosa por lo tanto debe evitar conducir vehículos o ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos le aclara al interesado que no recomienda la aprobación de la posología propuesta para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que contiene acetaminofen, entre otros principios activos, y que se ha manifestado acerca de la posología del mismo (acetaminofen) en las Actas: No. 27 de 2019 numeral 3.1.9.10 SEM, No. 06 de 2018 numeral 3.3.2 y 3.3.3 SEMNIMB y No. 03 de 2014 numeral 3.6.1 SEMPB. Por consiguiente, la posología para el producto (acetaminofen 500 mg, fenilefrina clorhidrato 10 mg, clorfeniramina maleato 2,0 mg) debe quedar así:

“1 cápsulas cada 4-6 horas según sea necesario, sin exceder de 6 cápsulas al día (3 gr).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información contenida en el apartado de contraindicaciones propuesta por el interesado.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes, si tiene algún síntoma de una reacción alérgica, deje de usar el producto y busque atención médica de inmediato. Hipertensión arterial, hipertiroidismo, afecciones cardíacas severas, diabetes, dificultad para orinar debido al agrandamiento de la próstata, glaucoma o epilepsia. Embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Contiene acetaminofén.

No tome ningún otro producto que contenga acetaminofén mientras esté tomando este medicamento. Hable con un médico de inmediato si toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien. Tomar demasiado acetaminofén puede causar daño hepático grave. Pregúntele a un médico antes de usarlo si tiene una enfermedad hepática o renal o si bebe alcohol con regularidad. No lo use si está tomando un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos para la depresión, afecciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson) en las últimas 2 semanas. Si no sabe si su medicamento recetado contiene un IMAO, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este producto. Evitar el consumo de alcohol. No administrar a niños menores de 12 años. Puede producir somnolencia, mareos o visión borrosa por lo tanto debe evitar conducir vehículos o ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

3.1.9.6 : RYDAPT® 25MG CAPSULAS BLANDAS

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20117428
Radicado : 20211100702
Fecha : 24/05/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada capsula blanda contiene Midostaurina 25mg

Forma farmacéutica: capsula 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.

Nuevas 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 ran sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con lma, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$. 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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





cardiaca congestiva entre los brazos de rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. 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 lo 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.

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 en interacciones
- Inserto Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Información para prescribir Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021
- Declaración sucinta Versión Ref. No. 2021-PSB/GLC-1180-s de fecha de distribución el 22 de marzo de 2021

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con RYDAPT debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

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 2 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 (CAN <0,5 × 10 ⁹ /l)	Interrumpa el tratamiento con RYDAPT hasta que la CAN sea ≥1,0 × 10 ⁹ /l, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia (CAN <1,0 × 10 ⁹ /l) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con RYDAPT, deje de administrar RYDAPT.
CAN: cifra absoluta 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 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclinas, fludarabina y citarabina (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

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 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de RYDAPT deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua. 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.

Monitorización durante el tratamiento con Rydapt

Se debe pensar en la posibilidad de monitorizar el intervalo QT por ECG si Rydapt se administra junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT

Nuevas precauciones o advertencias

Neutropenia o infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). 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 la CAN 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 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 (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

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. 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 de origen no infeccioso 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 embarazadas. La administración de midostaurina durante el período de la organogénesis a ratas y conejas preñadas resultó tóxica para el embrión o

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



feto. Se debe advertir a las embarazadas del riesgo para el embrión o 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 (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

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) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS)

Nuevas Interacciones

INTERACCIONES

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la enzima CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos in vivo e 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, con la administración simultánea de una sola dosis de RYDAPT tras dosis múltiples de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{máx}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, 10 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 pacientes ($N = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{mín}$) en el estado de equilibrio se multiplicaba por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron la 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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(C_{mín}). No se observó ningún efecto en los metabolitos CGP62221 ni 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, entre otros. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban de forma potente 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, con la administración simultánea de una sola dosis de midostaurina tras dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó una disminución de la C_{máx} de la midostaurina en un 73% y del AUC_{0-∞} en un 96%. 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

Sustratos de las enzimas del CYP

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de bupropión (sustrato de la CYP2B6) y dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) hasta alcanzar el estado de equilibrio redujo el AUC_{0-∞} y el AUC_{0-últ} del bupropión en un 48% y un 49%, respectivamente, y la C_{máx} en un 55% en comparación con la administración solo de bupropión. Esto indica que la midostaurina es un inductor débil de la CYP2B6. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP2B6 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

De acuerdo con los datos in vitro, la midostaurina y sus metabolitos activos, CGP52421 y CGP62221, se consideran inhibidores de la CYP1A2 y la CYP2E1, e inductores de la CYP1A2. Por tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP1A2 y la CYP2E1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Sustratos de los transportadores

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de rosuvastatina (sustrato de la BCRP) y una sola dosis de midostaurina (100 mg) aumentó el AUC_{0-∞} y el AUC_{0-últ} de la rosuvastatina en un 37% y un 48%, respectivamente, y la C_{máx} se duplicó (aumentó en 2,01 veces) en comparación con la administración solo de rosuvastatina. Esto indica que

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



la midostaurina tiene un efecto inhibidor débil de la BCRP. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador BCRP deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Anticonceptivos hormonales

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre las dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) administradas hasta alcanzar el estado de equilibrio y los anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol y levonorgestrel en mujeres sanas. Por lo tanto, no es previsible que la eficacia anticonceptiva de esta combinación se vea comprometida debido a la administración simultánea de midostaurina.

Interacciones con alimentos

Véase el subapartado Absorción del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

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

- Presentar información clínica que sustente que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C).
- Retirar del apartado de posología lo referente a pacientes pediátricos (menores de 18 años): *“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) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS)”*, dado que orienta a que podría usarse solo o con otros regímenes posológicos.

3.1.9.7 VARGATEF® 100 MG VARGATEF® 150 MG

Expediente : 20114966 / 20143788
Radicado : 20211103926 / 20211103928
Fecha : 28/05/2021
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 120,40 mg de nintedanib esilato equivalente a nintedanib 100 mg base
- Cada capsula blanda contiene 180,6 mg de nintedanib esilato equivalente a nintedanib 150 mg

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Capsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de segunda línea de pacientes con cpmn localmente avanzado, metastásico o localmente recidivante con histología de adenocarcino tras una primera línea de quimioterapia siempre y cuando la primera línea no haya incluido docetaxel o inhibidores del vegf, con excepción de bevacizumab.

Contraindicaciones

- Vargatef® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja o a cualquiera de sus excipientes.
- vargatef® está contraindicado durante el embarazo.
- para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Nuevas precauciones o advertencias

"diarrea

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección reacciones adversas). En el estudio clínico lume-lung 1, la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea de leve a moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con vargatef®

"náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de gravedad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con vargatef®

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 en los pacientes tratados con vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de vargatef® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, alpk y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con vargatef®. Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos ($ast/alt > 3$ veces el uln en combinación con bilirrubina > 2 veces el uln y $alkp < 2$ veces el uln), debe suspenderse el tratamiento con vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, vargatef® debe interrumpirse definitivamente

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En el estudio clínico (lume-lung 1) con vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se informó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados con tumores.

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con vargatef® y puede considerarse la interrupción de vargatef®. Si se reanuda el tratamiento con vargatef®, se recomienda una dosis diaria reducida

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes.

" metástasis cerebrales

- Metástasis cerebrales estables

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante ? 4 semanas antes del inicio del tratamiento con vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- Metástasis cerebrales activas

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con vargatef® en dichos pacientes.

" anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina, o de rin, o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase iii (lume-lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (fpi) tratados con monoterapia de nintedanib.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio lume-lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de vargatef®. El tratamiento con vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con vargatef® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

En el estudio 1199.13 (lume-lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con vargatef® más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal $\geq$ 50 kg; sin embargo, la cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con vargatef® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento con vargatef® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera.

Embarazo

No existe información sobre el uso de vargatef® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



este fármaco. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con vargatef® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con vargatef®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo vargatef®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (? 0,5 % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con vargatef®.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (mrhd), de 200 mg dos veces al día.

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con vargatef®

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

- Modificación de dosificación y grupo etario

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en indicaciones
- Inserto Versión No.2020NOV20_V21
- Información para prescribir versión V_21 del 20 de noviembre de 2020

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días [5; 6].

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1) [5; 6].

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg [1; 5-8].

Tras la interrupción de docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [1; 5; 6].

Ajustes de la dosis

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (véanse Tabla 1 y Tabla 2), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor inicial). El tratamiento con Vargatef® puede reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

En el caso de que la(s) reacción(ones) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100 mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef® [1; 5; 6].

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (véase la Tabla 2), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la Tabla 2)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** <i>O BIEN</i> Diarrea $\geq$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o al valor inicial, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** $\geq$ grado 2 <i>Y/O</i> Náuseas $\geq$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica $\geq$ grado 3	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos

** Véase también la sección *Advertencias y precauciones especiales*

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de elevaciones de la AST y/o la ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
---	-----------------



Elevación de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces el ULN <i>O BIEN</i> Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de que se considere necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de VARGATEF® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años [5; 6]. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente (véase la sección Farmacocinética) [10].

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de VARGATEF® (véanse las secciones Poblaciones especiales, Advertencias y precauciones especiales, Farmacocinética) [10]. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de VARGATEF® (véase la sección Farmacocinética) [10].

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: $\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$) [2; 5; 6; 10-13].

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con VARGATEF® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C); véase la sección Farmacocinética [2; 5; 6; 10; 15-19].

Modo de administración

Las cápsulas de VARGATEF® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse [5; 6; 20]. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso [21].

MODO DE EMPLEO / MANIPULACIÓN

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso [21]. ”

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Trastornos gastrointestinales

- Diarrea

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección Reacciones adversas). En el estudio clínico LUME-Lung 1 (véase la sección Estudios clínicos), la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea de leve a moderada. El 6,3% de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



comparación con un 3,6% en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración).

- Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de gravedad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia (véase la sección Reacciones adversas). Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración).

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal [22]. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de VARGATEF® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con VARGATEF® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos (véanse las secciones Posología y administración, Farmacocinética [17-19]).

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal [25]. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración/Tabla 2). Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos ($AST/ALT > 3$ veces el ULN en combinación con bilirrubina ≥ 2 veces el ULN y $ALKP < 2$ veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente (véase la sección Posología y administración/Tabla 2).

Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. [27]

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [28]. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se informó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados con tumores. [29]

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Vargatef® y puede considerarse la interrupción de Vargatef®. Si se reanuda el tratamiento con Vargatef®, se recomienda una dosis diaria reducida (véase la sección Posología y administración/Tabla 1). [30]

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente ($> 2,5$ mL de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Metástasis cerebrales
 - Metástasis cerebrales estables No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.
 - Metástasis cerebrales activas Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- Anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina, o de RIN, o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase III (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib. [29]

Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [28]. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización [32]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar la VARGATEF®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico. [33]

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la cicatrización normal de las heridas [28]. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. [4; 6; 12; 13; 24]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con VARGATEF® debe ser iniciado, o reanuda-do en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Poblaciones especiales

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con Vargatef® más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin embargo, la cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg. [29]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con VARGATEF® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con VARGATEF® y hasta cumplidos al menos 3

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz. [34-36].

Embarazo

No existe información sobre el uso de VARGATEF® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología) [37; 38]. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con VARGATEF® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con VARGATEF®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo VARGATEF®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. [1; 34; 35; 39].

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia [40].

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con VARGATEF® [1].

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección Toxicología) [41]. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 200 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología) [42-48].

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con VARGATEF® [1]. ”

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio global, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase III, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con Vargatef® más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea [5; 6], y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización de nintedanib. Las reacciones adversas específicas de Vargatef® informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 3 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (SOC) [1; 58].

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Tabla 3 . Resumen de reacciones adversas

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Perforación ²⁾ Pancreatitis ³⁾ [60]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [27] Elevación de las enzimas hepáticas • Alanina aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Fosfatasa alcalina (ALKP) • Gamma glutamiltransferasa (GGT) [61] Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Tromboembolia venosa Sangrado ²⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ¹⁾ Trombocitopenia [62]
Infecciones e infestaciones	Septicemia ¹⁾ Neutropenia febril ¹⁾ Abscesos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación Desequilibrio electrolítico Descenso de peso [63]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ¹⁾ Cefalea ²⁾ [64]
Trastornos de la piel y del tejido sub-cutáneo	Mucositis ¹⁾ , incl. estomatitis Exantema [65] Prurito [65] Alopecia ²⁾ [64]
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ²⁾ [33]

1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.

2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.

3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y el NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día. Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

Acta No. 20 de 2021 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda [1; 2; 60].

Nuevas interacciones

INTERACCIONES

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección Farmacocinética). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{máx}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico [49].

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la $C_{máx}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo [50].

Si se coadministran junto con VARGATEF®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Nombre comercial® (véase la sección Posología y administración) [1; 2; 5; 6; 49].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo. [1; 2; 50]

Alimentos

Se recomienda que VARGATEF® se administre con alimentos (véase la sección Farmacocinética) [1; 2]. Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (véase la sección Farmacocinética). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja [51-56].

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante [7].

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración de nintedanib junto con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales en ningún grado relevante [36] (véase la sección Farmacocinética).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos recomienda aprobar como solicita el interesado las modificaciones en:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión No.2020NOV20_V21
- Información para prescribir versión V_21 del 20 de noviembre de 2020

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

El tratamiento con Vargatef® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef® es 200 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días [5; 6].

Vargatef® no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1) [5; 6].

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg [1; 5-8].

Tras la interrupción de docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef® mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [1; 5; 6].

Ajustes de la dosis

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (véanse Tabla 1 y Tabla 2), el tratamiento con Vargatef® debe suspenderse temporariamente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o al valor inicial). El tratamiento con Vargatef® puede

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



reanudarse en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

En el caso de que la(s) reacción(ones) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100 mg cada una, deberá interrumpirse definitivamente el tratamiento con Vargatef® [1; 5; 6].

En el caso de elevaciones específicas de la aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite normal superior (ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (véase la Tabla 2), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente (véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la Tabla 2)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o al valor inicial, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
O BIEN	
Diarrea $\geq$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	
Vómitos ** $\geq$ grado 2	
I/O	
Náuseas $\geq$ grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica $\geq$ grado 3	

* CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos

** Véase también la sección *Advertencias y precauciones especiales*

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para Vargatef® en caso de elevaciones de la AST y/o la ALT y de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
---	-----------------

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Elevación de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ veces el ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces el ULN <i>O BIEN</i> Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 veces el ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces el ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de que se considere necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces el ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces el ULN y $ALKP < 2$ veces el ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite normal superior

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de VARGATEF® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años [5; 6]. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente (véase la sección Farmacocinética) [10].

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de VARGATEF® (véanse las secciones Poblaciones especiales, Advertencias y precauciones especiales, Farmacocinética) [10]. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de VARGATEF® (véase la sección Farmacocinética) [10].

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se elimina a través de los riñones (véase la sección Farmacocinética). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: CrCL < 30 mL/min) [2; 5; 6; 10-13].

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90%). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección Farmacocinética).

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección Advertencias y precauciones especiales).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con VARGATEF® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C); véase la sección Farmacocinética [2; 5; 6; 10; 15-19].

Modo de administración

Las cápsulas de VARGATEF® deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse [5; 6; 20]. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso [21].

MODO DE EMPLEO / MANIPULACIÓN

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso [21].

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Trastornos gastrointestinales

- Diarrea



La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la sección Reacciones adversas). En el estudio clínico LUME-Lung 1 (véase la sección Estudios clínicos), la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea de leve a moderada. El 6,3% de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6% en los pacientes tratados con docetaxel solo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración).

- **Náuseas y vómitos**

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de gravedad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia (véase la sección Reacciones adversas). Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración).

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal [22]. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

Neutropenia y septicemia

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con Vargatef® en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril. Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de VARGATEF® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con VARGATEF® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos



adversos (véanse las secciones Posología y administración, Farmacocinética [17-19]).

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal [25]. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Deben investigarse los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de Vargatef® más docetaxel. Los valores de tales parámetros deben controlarse según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que Vargatef® se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con Vargatef® (véase la sección Posología y administración/Tabla 2). Deben investigarse las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y deben tomarse las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces el ULN en combinación con bilirrubina $\geq$ 2 veces el ULN y ALKP < 2 veces el ULN), debe suspenderse el tratamiento con Vargatef®. A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef® debe interrumpirse definitivamente (véase la sección Posología y administración/Tabla 2).

Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. [27]

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [28]. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con Vargatef®, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se informó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos hemorrágicos mortales estuvieron asociados con tumores. [29]

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse



cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con Vargatef® y puede considerarse la interrupción de Vargatef®. Si se reanuda el tratamiento con Vargatef®, se recomienda una dosis diaria reducida (véase la sección Posología y administración/Tabla 1). [30]

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 mL de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.

- **Metástasis cerebrales**
 - **Metástasis cerebrales estables** No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante ≥ 4 semanas antes del inicio del tratamiento con Vargatef®. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.
 - **Metástasis cerebrales activas** Los pacientes con metástasis cerebrales activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con Vargatef® en dichos pacientes.
- **Anticoagulación terapéutica**

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con Vargatef®. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de Vargatef® en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos hemorrágicos en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina, o de RIN, o bien episodios de sangrado clínico.

Eventos tromboembólicos arteriales

La frecuencia de eventos tromboembólicos arteriales fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase III (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib. [29]

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Vargatef® tienen un riesgo incrementado de desarrollar tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. Vargatef® debe ser interrumpido en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [28]. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización [32]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Vargatef®. El tratamiento con Vargatef® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar la VARGATEF®. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico. [33]

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la cicatrización normal de las heridas [28]. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. [4; 6; 12; 13; 24]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con VARGATEF® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con Vargatef® más docetaxel con un peso corporal de me-nos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin embargo, la cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg. [29]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con VARGATEF® y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con VARGATEF® y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz. [34-36].

Embarazo

No existe información sobre el uso de VARGATEF® en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección Toxicología) [37; 38]. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección Contraindicaciones), y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con VARGATEF® y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con VARGATEF®.

Si la paciente quedara embarazada mientras está recibiendo VARGATEF®, debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. [1; 34; 35; 39].

Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana.

Los estudios preclínicos indicaron que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia [40].

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con VARGATEF® [1].

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección Toxicología) [41]. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima en los seres humanos (MRHD), de 200 mg dos veces al día (véase la sección Toxicología) [42-48]. Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con VARGATEF® [1]. ”

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio global, doble ciego, aleatorizado, pivote, de fase III, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con Vargatef® más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea [5; 6], y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización de nintedanib. Las reacciones adversas específicas de Vargatef® informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la Tabla 3 se brinda un resumen de las reacciones adversas, ordenadas por Clasificación por sistema y órgano (SOC) [1; 58].

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección Advertencias y precauciones especiales.

Tabla 3 . Resumen de reacciones adversas



<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Perforación ²⁾ Pancreatitis ³⁾ [60]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [27] Elevación de las enzimas hepáticas • Alanina aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Fosfatasa alcalina (ALKP) • Gamma glutamiltransferasa (GGT) [61] Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Tromboembolia venosa Sangrado ²⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ¹⁾ Trombocitopenia [62]
Infecciones e infestaciones	Septicemia ¹⁾ Neutropenia febril ¹⁾ Abscesos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación Desequilibrio electrolítico Descenso de peso [63]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica ¹⁾ Cefalea ²⁾ [64]
Trastornos de la piel y del tejido sub-cutáneo	Mucositis ¹⁾ , incl. estomatitis Exantema [65] Prurito [65] Alopecia ²⁾ [64]
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ²⁾ [33]

1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.

2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.

3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y el NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Vargatef®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día. Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

Acta No. 20 de 2021 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda [1; 2; 60].

Nuevas interacciones

INTERACCIONES

Glicoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección Farmacocinética). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la $C_{máx}$ en un estudio de interacciones medicamentosas específico [49].

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la $C_{máx}$ ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo [50].

Si se coadministran junto con VARGATEF®, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerabilidad a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Nombre comercial® (véase la sección Posología y administración) [1; 2; 5; 6; 49].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo. [1; 2; 50]

Alimentos

Se recomienda que VARGATEF® se administre con alimentos (véase la sección Farmacocinética) [1; 2]. Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (véase la sección Farmacocinética). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja [51-56].

Coadministración con otros fármacos

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante [7].

La coadministración de nintedanib junto con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales en ningún grado relevante [36] (véase la sección Farmacocinética).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión No.2020NOV20_V21 y la información para prescribir versión V_21 del 20 de noviembre de 2020

3.1.9.8 AVELOX®400 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 19902058
Radicado : 20211105398
Fecha : 31/05/2021
Interesado : BAYER A.G

Composición:

Cada tableta recubierta (comprimido recubierto) contiene moxifloxacino clorhidrato 436,8 equivalente a moxifloxacino 400 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta (comprimido recubierto)

Indicaciones:

Avelox 400 mg comprimidos con cubierta pelicular está indicado para el tratamiento de las infecciones bacterianas siguientes causadas por cepas sensibles:

- infecciones de las vías respiratorias:

Exacerbación aguda de bronquitis crónica neumonía adquirida en la comunidad (nac), incluyendo las nac causadas por cepas multirresistentes

Sinusitis aguda

- infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas.

- enfermedad inflamatoria pélvica no complicada (es decir, infecciones del aparato genital femenino superior, incluyendo salpingitis y endometritis).

- infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas (incluyendo infecciones del pie diabético).

- infecciones intraabdominales complicadas, incluidas infecciones polimicrobianas como abscesos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a moxifloxacino u otras quinolonas o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con avelox, se requerirá tratamiento médico (p. Ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de stevens-johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con avelox. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Trastornos cardíacos

Se ha demostrado que avelox prolonga el intervalo qt del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo qtc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo qtc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo qt. Como la magnitud de la prolongación del intervalo qt puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo qtc. La prolongación del qt puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9.000 pacientes tratados con avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo qtc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo qt
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases ia (p. Ej., quinidina, procainamida) o iii (p. Ej., amiodarona, sotalol)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacin en el intervalo qt para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo qt como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del qt preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el qtc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con avelox que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del snc (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin,

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. Ej., hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación uv o a la luz solar.

Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. Ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Infecciones con sarm

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por sarm. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al sarm, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de mycobacterium spp. Por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoro , incluyendo avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio. Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *n. Gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *n. Gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *n. Gonorrhoeae* (p. Ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacinod.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de avelox. En los pacientes tratados con avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre.

Población pediátrica

Avelox no está recomendado para niños menores de 18 años. La eficacia de avelox en niños y adolescentes no ha sido establecida. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones efectos indeseables, propiedades farmacodinámicas y propiedades farmacocinéticas. No se puede hacer ninguna recomendación sobre posología. No se ha establecido la seguridad de avelox en niños menores de 6 años. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones reacciones adversas, propiedades farmacodinámicas, propiedades farmacocinéticas y datos de seguridad preclínicos.

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto Versión 23 de 14 de julio de 2020
- Información para prescribir versión 23 de 14 de julio de 2020

Nueva dosificación y grupo etario

Posología Dosis (adultos)

La dosis recomendada de AVELOX® es 400 mg una vez al día (1 comprimido recubierto) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones:

Comprimidos recubiertos:

Bronquitis:	exacerbación aguda de bronquitis crónica,	5 días
Neumonía:	neumonía adquirida en la comunidad,	10 días
Sinusitis:	sinusitis aguda,	7 días
Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas:		7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada:		14 días
En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es:		7 - 21 días
En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es:		5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

AVELOX® 400 mg en comprimidos recubiertos se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

Dosis olvidada

Comprimido recubierto:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si se olvida una dosis, debe tomarse en cualquier momento, pero no después de 8 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no debe tomarse y el tratamiento deberá continuar tal como fue prescrito con la siguiente dosis programada. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis olvidada.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox (ver "Reacciones adversas"). Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Trastornos cardíacos

Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacino y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina,

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacin en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox (ver "Eventos adversos") que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del Sistema nervioso central SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacin, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Infecciones con SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad (ver "Eventos adversos").

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio (ver "Eventos adversos"). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacinó debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacinó.

Disglucemia

Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre (ver, “Eventos adversos”).

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado en las modificaciones en:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Inserto Versión 23 de 14 de julio de 2020**
- **Información para prescribir versión 23 de 14 de julio de 2020**

Nueva dosificación y grupo etario

Posología Dosis (adultos)

La dosis recomendada de AVELOX® es 400 mg una vez al día (1 comprimido recubierto) para las indicaciones antes mencionadas y no debe superarse.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se determinará en función de la gravedad de la indicación o de la respuesta clínica. Se hacen las siguientes recomendaciones generales para el tratamiento de infecciones:

Comprimidos recubiertos:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Bronquitis:	exacerbación aguda de bronquitis crónica,	5 días
Neumonía:	neumonía adquirida en la comunidad,	10 días
Sinusitis:	sinusitis aguda,	7 días
Infecciones no complicadas de la piel y estructuras dérmicas:		7 días
Enfermedad inflamatoria pélvica no complicada:		14 días
En las infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es:		7 - 21 días
En las infecciones intraabdominales complicadas, la duración total del tratamiento secuencial (intravenoso seguido de tratamiento oral) es:		5 - 14 días

No debe excederse la duración recomendada del tratamiento en la indicación que está siendo tratada.

AVELOX® 400 mg en comprimidos recubiertos se ha estudiado en ensayos clínicos de hasta 21 días (en infecciones complicadas de la piel y estructuras dérmicas).

Dosis olvidada

Comprimido recubierto:

Si se olvida una dosis, debe tomarse en cualquier momento, pero no después de 8 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 8 horas antes de la próxima dosis, la dosis olvidada no debe tomarse y el tratamiento deberá continuar tal como fue prescrito con la siguiente dosis programada. No se deben tomar dosis dobles para compensar una dosis olvidada.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipersensibilidad

A veces, la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas ocurren ya después de la primera administración y se deben informar inmediatamente al médico.

En muy raras ocasiones, las reacciones anafilácticas pueden evolucionar hasta un choque potencialmente mortal, en algunos casos después de la primera administración. En estos casos se tiene que interrumpir el tratamiento con Avelox, se requerirá tratamiento médico (p. ej., tratamiento del choque).

Se han notificado casos de reacciones cutáneas ampollosas como el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica con Avelox (ver "Reacciones adversas"). Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico inmediatamente antes de continuar el tratamiento si se producen reacciones en la piel o la mucosa.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

Se ha demostrado que Avelox prolonga el intervalo QT del electrocardiograma de algunos pacientes. Las mujeres tienden a tener un intervalo QTc basal más largo en comparación con los hombres, por tanto, las mujeres pueden ser más sensibles a los medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Los pacientes ancianos también pueden ser más sensibles a los efectos asociados al fármaco en el intervalo QT. Como la magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar con concentraciones crecientes del fármaco, no deben excederse la dosis ni la velocidad de infusión recomendadas (400 mg en 60 minutos). Sin embargo, en pacientes con neumonía no se ha observado correlación entre las concentraciones plasmáticas de moxifloxacin y la prolongación del intervalo QTc. La prolongación del QT puede ocasionar un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, incluyendo taquicardia helicoidal. En estudios clínicos con más de 9000 pacientes tratados con Avelox no hubo morbilidad cardiovascular atribuible a la prolongación del intervalo QTc; sin embargo, algunos trastornos predisponentes pueden aumentar el riesgo de arritmias ventriculares.

Por tanto, debido a la falta de experiencia clínica con el fármaco, debe evitarse el tratamiento con Avelox en estas poblaciones de pacientes:

- en pacientes con prolongación conocida del intervalo QT
- en pacientes con hipopotasemia no corregida
- en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos de clases IA (p. ej., quinidina, procainamida) o III (p. ej., amiodarona, sotalol)

Avelox debe usarse con precaución pues no puede excluirse un efecto aditivo de moxifloxacin en el intervalo QT para las condiciones siguientes:

- en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que prolongan el intervalo QT como cisaprida, eritromicina, antipsicóticos y antidepresivos tricíclicos.
- en pacientes con trastornos proarrítmicos activos, como bradicardia clínicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.
- en pacientes con cirrosis hepática, pues no puede excluirse la prolongación del QT preexistente en estos pacientes.
- en pacientes ancianos y mujeres, quienes pueden ser más sensibles a fármacos que prolongan el QTc.

Sistema hepatobiliar

Se han reportado casos de hepatitis fulminante con Avelox (ver "Eventos adversos") que puede ocasionar insuficiencia hepática (incluyendo casos mortales). Se debe aconsejar a los pacientes que contacten inmediatamente a su médico antes de



continuar el tratamiento si se presentan síntomas relacionados con insuficiencia hepática.

Convulsiones

Pueden ocurrir convulsiones con el tratamiento con fluoroquinolonas. Deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos sospechados o conocidos del Sistema nervioso central SNC (por ejemplo, un umbral de convulsión reducido, antecedentes de convulsiones, flujo sanguíneo cerebral reducido, estructura cerebral alterada o accidente cerebrovascular), los que pueden predisponer a convulsiones o disminuir el umbral convulsivo.

Sistema gastrointestinal

Se ha reportado colitis asociada a antibióticos con la utilización de antibióticos de amplio espectro, inclusive Avelox; por tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea grave asociada al uso de Avelox. En esta situación clínica se instaurarán inmediatamente medidas terapéuticas adecuadas. Los fármacos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en los pacientes que presenten diarrea intensa.

Miastenia grave

Avelox debe usarse con precaución en pacientes con miastenia grave, pues se pueden exacerbar los síntomas.

Tendinitis y rotura del tendón

La tendinitis y la rotura tendinosa (predominantemente tendón de Aquiles), a veces bilaterales, pueden ocurrir con la terapia con fluoroquinolona, incluyendo moxifloxacina, incluso dentro de las primeras 48 horas de tratamiento. Se han comunicado casos que ocurrieron hasta varios meses después de finalizar la terapia. El riesgo de tendinopatía puede aumentar en pacientes ancianos, durante la actividad física extenuante, en pacientes tratados concomitantemente con corticosteroides, en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con trasplantes de órganos sólidos. Al primer signo de tendinitis (p. ej., Hinchazón dolorosa, inflamación), la extremidad afectada debe mantenerse en reposo, debe evitarse cualquier ejercicio físico inapropiado, debe consultarse a un médico y debe suspenderse el tratamiento con antibióticos.

Piel y apéndices

Se ha demostrado que las fluoroquinolonas causan reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes. Sin embargo, en estudios preclínicos y clínicos especialmente diseñados no se ha observado fotosensibilidad con Avelox. Además, desde su primera comercialización no ha habido evidencia clínica de que Avelox produzca reacciones de fotosensibilidad. No obstante, debe indicarse a los pacientes que eviten exposiciones prolongadas a la radiación UV o a la luz solar.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Enfermedad inflamatoria pélvica complicada

No se recomienda el tratamiento con Avelox 400 mg comprimidos recubiertos en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica complicada (p. ej., asociada con absceso pélvico o tuboovárico) para los que se considera necesario un tratamiento intravenoso.

Infecciones con SARM

Moxifloxacino no está recomendado para el tratamiento de las infecciones por SARM. En caso de sospecha o confirmación de infección debido al SARM, se debe iniciar el tratamiento con un agente antibacteriano adecuado (ver "Propiedades farmacodinámicas")

Interacción con pruebas

La actividad de moxifloxacino in vitro puede interferir con la prueba de cultivo de *Mycobacterium* spp. por supresión del crecimiento micobacteriano, produciendo resultados falso negativos en muestras de pacientes que toman actualmente Avelox.

Neuropatía periférica

Se han comunicado casos de polineuropatía sensorial o sensitivomotora que da lugar a parestesias, hipoestesias, disestesias o debilidad en pacientes tratados con fluoroquinolonas, incluyendo Avelox. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con Avelox que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía como dolor, ardor, hormigueo, insensibilidad o debilidad (ver "Eventos adversos").

Reacciones psiquiátricas

Pueden producirse reacciones psiquiátricas, incluso tras la primera administración de fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino. En casos muy raros, la depresión o las reacciones psicóticas han progresado a pensamientos suicidas y conducta autolesiva como intentos de suicidio (ver "Eventos adversos"). Si el paciente desarrollara estas reacciones, debe interrumpirse Avelox e instaurar las medidas apropiadas. Se recomienda precaución si Avelox se va a utilizar en pacientes psicóticos o en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica.

Infecciones del tracto genital

Debido a la diseminación y prevalencia creciente de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a fluoroquinolonas, la monoterapia con moxifloxacino debe evitarse en pacientes con enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que pueda excluirse *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas. Si no se puede excluir *N. gonorrhoeae* resistente a las fluoroquinolonas, se debe considerar la adición de un antibiótico adecuado, que sea activo normalmente frente a *N. gonorrhoeae* (p. ej., una cefalosporina) al tratamiento empírico con moxifloxacino.

Disglucemia

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Como con todas las fluoroquinolonas, se han reportado alteraciones en la glucosa sanguínea, incluyendo hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de Avelox. En los pacientes tratados con Avelox se presentaron casos de disglucemia principalmente en pacientes diabéticos geriátricos que recibían tratamiento concomitante con hipoglucemiante oral (por ejemplo, sulfonilurea) o con insulina. Se recomienda atenta vigilancia en pacientes diabéticos con relación a sus niveles de glucosa en sangre (ver, “Eventos adversos”).

Información sobre los excipientes

Debe tenerse en cuenta la carga adicional de sodio de la solución para infusión en los pacientes para los que el aporte de sodio sea un problema médico (pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, etc.).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 23 de 14 de julio de 2020 y la información para prescribir versión 23 de 14 de julio de 2020

3.1.9.9 DERMIVATE LOCION CAPILAR

Expediente : 58452
Radicado : 20211106960
Fecha : 01/06/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición:

Cada 100ml de loción contiene clobetasol 17 propionato equivalente a clobetasol propionato anhidro 0,05g

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones:

Dermatosis del cuero cabelludo sensibles a los corticoides como: psoriasis y dermatosis recalcitrante

Contraindicaciones:

Las siguientes afecciones no se deben tratar con dermivate infecciones del cuero cabelludo. Dermivate está contraindicado para dermatosis, incluyendo dermatitis, en niños menores de 1 año de edad.

Advertencias y precauciones:

Dermivate debe usarse con precaución en pacientes con historia de hipersensibilidad local a los corticosteroides o a cualquiera de los excipientes de la preparación. Las reacciones de hipersensibilidad local pueden parecerse a los síntomas de la afección que está en tratamiento.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En algunos individuos, se puede generar hipercortisolismo (síndrome de cushing) e inhibición reversible del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (hhs), que lleve a insuficiencia de glucocorticoides, como resultado de la absorción sistémica incrementada de los corticosteroides tópicos. Si se observa alguna de dichas manifestaciones, retire gradualmente el fármaco reduciendo la frecuencia de su aplicación o sustituyéndolo con otro corticosteroide menos potente. La interrupción repentina del tratamiento puede provocar insuficiencia de glucocorticoides.

Los factores de riesgo de efectos sistémicos incrementados son:

- potencia y formulación del corticosteroide tópico;
- duración de la exposición;
- aplicación en un área de superficie extensa;
- uso en áreas ocluidas de la piel (p. Ej., en áreas intertriginosas o bajo apósitos oclusivos);
- aumento de la hidratación del estrato córneo;
- uso en áreas de la piel delgada, como la cara;
- uso en piel denudada u otras afecciones en las que haya deterioro de la función de barrera de la piel;
- en comparación con los adultos, los niños e infantes podrían absorber cantidades proporcionalmente más grandes de corticosteroides tópicos y, por lo tanto, ser más susceptibles a efectos adversos sistémicos. Esto se debe a que los niños tienen inmadurez de la función de barrera de la piel y proporción de área de superficie sobre peso corporal mayor que los adultos.

Se ha informado de trastorno visual en pacientes que utilizan corticosteroides sistémicos y/o tópicos. Si un paciente presenta visión borrosa u otros trastornos visuales, considerar la evaluación de las causas posibles que pueden incluir cataratas, glaucoma o coriorretinopatía serosa central.

Niños

En los infantes y niños menores de 12 años de edad, el tratamiento continuo con corticosteroides tópicos a largo plazo se debe evitar siempre que sea posible, ya que puede ocurrir supresión suprarrenal.

La terapia con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo en los niños. Los niños son más susceptibles de desarrollar cambios atróficos con el uso de corticosteroides tópicos. En caso de necesitar dermóvate propionato para el uso en niños, se recomienda que el tratamiento se limite sólo a unos pocos días y se revise semanalmente.

Riesgo de infección con la oclusión

Las infecciones bacterianas se facilitan con las condiciones de calor y humedad en los pliegues de piel o debidas a apósitos oclusivos. Cuando se utilicen apósitos oclusivos, se debe limpiar la piel antes de aplicar un nuevo apósito.

Uso en la psoriasis

Los corticosteroides tópicos se deben usar con precaución en pacientes con psoriasis, ya que en algunos casos se ha informado de recaídas por reaparición, desarrollo de tolerancia, riesgo de psoriasis pustular generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica debido a que la función de la piel como barrera está deteriorada. Si se utiliza en la psoriasis, es importante supervisar cuidadosamente al paciente.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Infección concomitante

Se debe usar un tratamiento antimicrobiano apropiado siempre que se traten lesiones inflamatorias que se hayan infectado. Si la infección se disemina, es necesario interrumpir el tratamiento con el corticosteroide tópico y administrar el tratamiento antimicrobiano apropiado.

Embarazo y lactancia:

Fertilidad

No hay datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos en la fertilidad

Clobetasol administrado subcutáneamente en ratas no tuvieron efecto en la capacidad de apareamiento; sin embargo, la fertilidad disminuyó con la dosis más alta.

Embarazo

Existen datos limitados del uso de dermovate en mujeres embarazadas.

La administración tópica de corticosteroides a hembras preñadas puede causar anormalidades en el desarrollo fetal (ver información preclínica).

La relevancia de este hallazgo en seres humanos no se ha establecido. La administración de dermovate durante el embarazo solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el feto. Se debería utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible.

Lactancia

El uso seguro de corticosteroides tópicos durante la lactancia no se ha establecido.

Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides podría resultar en absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. La administración de dermovate durante la lactancia solo se debe considerar si el beneficio esperado para la madre es mayor que riesgo para el infante.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y el uso de maquinaria

No se han realizado estudios para investigar el efecto de dermovate en el rendimiento al conducir vehículos o la capacidad para operar maquinarias. No se prevé que ocurra un efecto perjudicial en tales actividades, a partir del perfil de reacciones adversas de la aplicación tópica de dermovate.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS16/ IPI08 de 05 de diciembre de 2020
- Información para prescribir versión GDS16/ IPI08 de 05 de diciembre de 2020

Nueva dosificación y grupo etario

Dosificación y administración

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma Farmacéutica: Aplicación para cuero cabelludo.

Se debe aplicar una pequeña cantidad de DERMOVATE al cuero cabelludo por la mañana y por la noche hasta que se note una mejoría. Es posible entonces mantener la mejoría aplicando una vez al día o con menor frecuencia.

Debido a la naturaleza inflamable de DERMOVATE, los pacientes deben evitar fumar o estar cerca de alguna flama durante la aplicación e inmediatamente después de su uso.

Niños

En los niños, son más probables los efectos secundarios locales y sistémicos de los corticosteroides tópicos y, en general, requieren tratamientos más breves y agentes menos potentes que los adultos.

Se debe tener la precaución al usar propionato de clobetasol de asegurarse que la cantidad aplicada sea la mínima que proporcione beneficios terapéuticos.

Ancianos

En estudios clínicos, no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y otros más jóvenes. La mayor frecuencia de disminución de la función hepática o renal en los ancianos puede retardar la eliminación si ocurre una absorción sistémica. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Disfunción renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación es sobre un área de superficie extensa por un período prolongado), el metabolismo y eliminación se podrían retardar, con lo que aumenta el riesgo de efectos tóxicos sistémicos. Por lo tanto, se debe utilizar la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para alcanzar el beneficio clínico deseado.

Nuevas Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy rara

Infección oportunista

Trastornos del sistema inmune

Muy rara

Hipersensibilidad local

Alteraciones endócrinas

Muy rara

Supresión del eje hipotalámico- hipofisario-suprarrenal (HHS):

rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, hiperglucemia/glucosuria, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricurrexis.

Trastornos oculares

Muy rara

Catarata, coriorretinopatía serosa central, glaucoma

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común

Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común

Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Muy rara

Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis pustulosa, eritema, erupción, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy rara

Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

*Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda aprobar la información del apartado de dosificación y grupo etario propuesto por el

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



interesado dado que la información previa aprobada es más clara para el prescriptor y el paciente, mientras que la aportada sugiere un uso en niños cuya balance de eficacia y seguridad es incierto.

La Sala recomienda aprobar el apartado de reacciones adversas.

Nuevas Reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) se enumeran a continuación según la clase de sistemas de órganos del diccionario MedDRA y su frecuencia. Su frecuencia se define como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy rara ($< 1/10,000$), lo que incluye informes aislados.

Datos posteriores a la comercialización

Infecciones e infestaciones

Muy rara Infección oportunista

Trastornos del sistema inmune

Muy rara Hipersensibilidad local

Alteraciones endócrinas

Muy rara Supresión del eje hipotalámico- hipofisario-
suprarrenal (HHS):

rasgos cushingoides: (p. ej., cara de luna, obesidad central), retraso en el aumento de peso/crecimiento en niños, osteoporosis, hiperglucemia/glucosuria, hipertensión, aumento de peso/obesidad, niveles disminuidos de cortisol endógeno, alopecia, tricolorrexis.

Trastornos oculares

Muy rara Catarata, coriorretinopatía serosa central,
glaucoma

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo

Común Prurito, ardor de piel/dolor cutáneo localizado.

Poco común Atrofia cutánea*, estrías*, telangiectasias*.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Muy rara

Adelgazamiento de la piel*, arrugamiento de la piel*, sequedad de la piel*, cambios en la pigmentación*, hipertrichosis, exacerbación de síntomas subyacentes, dermatitis/dermatitis alérgica de contacto, psoriasis *pustulosa*, eritema, erupción, urticaria, acné.

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy rara

Dolor/irritación en el lugar de la aplicación

*Características de la piel secundarias a locales y/o efectos sistémicos de la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

Por lo anterior, recomienda negar el inserto y la información para prescribir.

La Sala le recuerda al interesado que la forma farmacéutica es “*Loción*” y no como aparece en la información allegada “*aplicación para el cuero cabelludo*”.

3.1.9.10 MIRAPEX® ER 0.75 MG
MIRAPEX® ER 0.375 MG
MIRAPEX® ER 1.5 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA
MIRAPEX® ER 3.0 MG
MIRAPEX® ER 4.5 MG

Expediente : 20015271 / 20015272 / 20015270 / 20015273 / 20015274

Radicado : 20211108760 / 20211108764 / 20211108765 / 20211108767 / 20211108772

Fecha : 03/06/2021

Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 0,75mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 0,375 mg. Equivalente a pramipexol base libre 0,26 mg
- Cada tableta de liberación prolongada contiene dihidrocloruro de pramipexol monohidrato 1,50 equivalente a pramipexol base 1.5 mg.
- Cada tableta de liberación prolongada contiene diclorhidrato de pramipexol monohidratado molido 3.0 mg (equivalente a pramipexol base 2,10 mg)
- Cada tableta de liberación prolongada contiene pramipexol dihidrocloruro monohidrato 4,5 mg (3,15 mg pramipexol base)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: tableta de liberación prolongada

Indicaciones

Nuevas indicaciones:

Mirapex er comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de parkinson idiopática. Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba mirapex a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección posología y forma de administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró mirapex en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano.

Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir. Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de mirapex que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con mirapex, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. Ej. Conversar, comer, etc.) Deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el parkinson, se desconoce.

Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de mirapex er intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por no derivados ergotamínicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercado con tabletas de mirapex, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de mirapex y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los efectos de pramipexol en el embarazo y la lactancia no se han investigado en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas. Mirapex deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La excreción de mirapex en la leche materna no se ha estudiado en mujeres. En ratas, la concentración del medicamento fue mayor en la leche humana que en el plasma. Debido a que mirapex inhibe la secreción de prolactina en humanos, se esperaría una inhibición de la lactancia. Por lo tanto, no es recomendable su uso durante la lactancia.

Fertilidad

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios del efecto en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de mirapex er que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2019OCT08_V19
- Información para prescribir versión V_19 del 08 de octubre de 2019

Nueva dosificación / grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Enfermedad de Parkinson Dosis

Tratamiento inicial

Como se indica a continuación, la dosis debe aumentarse gradualmente, comenzando con 0,375 mg por día, y luego incrementarse cada 5-7 días. En caso de que los pacientes no sufran de efectos secundarios intolerables, la dosis deberá ajustarse hasta lograr un efecto terapéutico máximo.

Programa de aumento de dosis de Mirapex®		
<i>semana</i>	<i>dosis diaria total (mg)</i>	<i>comprimidos de liberación prolongada (mg)</i>
1	0,375	0,375
2	0,75	0,75
3	1,50	1,50

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso de que sea necesario incrementar la dosis, ésta deberá aumentarse administrando 0,75 mg adicionales en intervalos semanales, hasta llegar a una dosis máxima de 4,5 mg por día. [4-6]

Los pacientes que ya se encontraban tomando MIRAPEX comprimidos pueden cambiar de manera repentina a MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada, con la misma dosis. [7]

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual deberá encontrarse en el rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg al día. Durante el escalamiento de las dosis en los estudios pivotes realizados tanto en pacientes con enfermedad en estadio inicial como avanzado, se logró la efectividad terapéutica iniciando la administración con dosis diarias de 1,5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que dosis mayores a 1,5 mg por día proporcionen un beneficio terapéutico adicional. [4-6, 8, 9]

Esto aplica particularmente a pacientes con estadios avanzados en los que se pretende disminuir la dosis de levodopa.

Interrupción del tratamiento

MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada debe retirarse paulatinamente a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. A partir de entonces, la dosis debe reducirse en 0,375 mg por día. (Véase la sección Advertencias especiales y precauciones) [10]

Dosis omitida

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar MIRAPEX® comprimidos de liberación prolongada dentro de las 12 horas del horario de toma habitual. Tras 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada, sino que debe tomarse la dosis al día siguiente a la hora habitual. [3]

Dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante con levodopa

En los pacientes que reciben levodopa concomitante, se recomienda que la dosis de levodopa se disminuya tanto al momento en que se aumente la dosis como durante el mantenimiento de MIRAPEX a fin de evitar una excesiva estimulación dopaminérgica. [4-6, 9, 11-16]

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: [17, 18]

La eliminación de pramipexol es dependiente de la función renal. Se sugiere el siguiente esquema de dosis para el inicio del tratamiento:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria ni de la frecuencia de la dosis.

Comprimidos de liberación prolongada

En los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento deberá comenzarse con una dosis de 0,375 mg de MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada

día por medio. Se deberá tener precaución, y se deberá evaluar

exhaustivamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de pasar a la dosis diaria luego de una semana. Si fuera necesario aumentar más la dosis, las dosis diarias de pramipexol deberán incrementarse en 0,375 mg a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día. [19, 20]

No se cuenta con datos disponibles sobre el tratamiento con MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min. Se deberá considerar el uso de MIRAPEX comprimidos.

Si la función renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento, se deberán seguir las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario reducir la dosis en sujetos con insuficiencia hepática. [21]

Dosis en niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de MIRAPEX en niños y adolescentes menores de 18 años no se ha establecido.

Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse una vez al día, cerca de la misma hora. Deben tragarse enteros con agua, sin masticar, dividir ni triturar. Pueden tomarse con o sin alimentos. [2].

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba MIRAPEX a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Posología y Forma de Administración. [17, 18]

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró MIRAPEX en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir. [4–6, 9, 11-16]

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento. [25-27]

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de MIRAPEX que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con MIRAPEX, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del



tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste. [28]

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. (Véase la sección Posología y forma de administración).

Síndrome de abstinencia del medicamento

Se ha reportado síndrome de abstinencia del medicamento durante o luego de la interrupción de los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol. Los factores de riesgo pueden incluir la alta exposición acumulada a los dopaminérgicos. Los síntomas de abstinencia no responden a la levodopa y pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor. Antes de la interrupción, se deberá informar a los pacientes acerca de los potenciales síntomas de la abstinencia, y hacer un seguimiento estrecho durante y luego de la interrupción del medicamento. En caso de síntomas de abstinencia graves, se podrá considerar la administración temporaria de un agonista de la dopamina en la dosis efectiva más baja. [29]

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson, se desconoce. Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos. [26, 30, 31]

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos). [32, 33]

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de MIRAPEX ER intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento. [34]

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por no derivados ergotamínicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercado con tabletas de MIRAPEX, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de MIRAPEX y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Nuevas reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS

FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

Categorías de frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100 < 1/10$

Poco común $\geq 1/1000 < 1/100$

Rara $\geq 1/10000 < 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Nota:

Las categorías de frecuencia mencionadas anteriormente se basan en la Guía europea de SmPC (septiembre 2009); por consiguiente, podrían existir otras definiciones en los países que no pertenecen a la Unión Europea.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término preferente del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término textual de la CCDS	Frecuencia de la EP (ER) según la Guía de SmPC de la UE
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Neumonía	Poco común
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal	Comportamiento anormal (que refleja síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas impulsivas)	Común*
	Sueños anormales	Sueños anormales	Común
	Atracones de comida	Atracones de comida	Desconocida
	Compras compulsivas	Compras compulsivas	Poco común*
	Estado de confusión	Confusión	Común
	Delirios	Delirios	Poco común
	Alucinaciones	Alucinaciones	Común
	Hiperfagia	Hiperfagia	Desconocida
	Hipersexualidad	Hipersexualidad	Poco común*
	Insomnio	Insomnio	Común
	Alteraciones de la libido	Alteraciones de la libido	Poco común
	Paranoia	Paranoia	Poco común
	Ludopatía	Ludopatía	Poco común*
	Inquietud	Inquietud	Poco común

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas al principio activo por término preferente del MedDRA	Reacciones adversas al principio activo por término textual de la CCDS	Frecuencia de la EP (ER) según la Guía de SmPC de la UE
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia	Amnesia	Poco Común
	Antecollis**	Antecollis	Desconocida1
	Mareos	Mareos	Muy común
	Disquinesia	Disquinesia	Muy común
	Cefalea	Cefalea	Común
	Hiperquinesia	Hiperquinesia	Poco Común
	Somnolencia	Somnolencia	Muy común
	Inicio súbito del sueño	Inicio súbito del sueño	Poco común3
	Síncope	Síncope	Poco común
Trastornos Oculares	Deterioro visual	Deterioro visual inclusive	Común

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual	
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	Falla cardíaca	Desconocida1
Trastornos vasculares	Hipotensión, no especificada	Hipotensión	Común2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea	Poco Común
	Hipo	Hipo	Poco Común
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Constipación	Común
	Nauseas	Nauseas	Poco Común
	Vómitos	Vómitos	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Poco común2
	Prurito	Prurito	Poco común
	Exantema	Exantema	Poco común2
Trastornos generales	Fatiga	Fatiga	Común
	Edema Periférico	Edema Periférico	Común
	<u>Síndrome de abstinencia del medicamento</u>	<u>Síndrome de abstinencia del medicamento (Síndrome de abstinencia del agonista de la dopamina)</u>	<u>Desconocida1</u>
Investigaciones	Reducción de Peso	Reducción de peso, inclusive	Común
		disminución del apetito	
	Aumento de Peso	Aumento de Peso	Poco Común

* Comportamientos anormales como compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía:

La frecuencia de las reacciones adversas (ADR) correspondiente a la enfermedad de Parkinson (EP) ER se basan en el subconjunto de datos de los estudios clínicos 248.524 y 248.525.

** Término del nivel más bajo (LLT) del MedDRA

¹ estos efectos secundarios no se informaron como ADR en el grupo de tratamiento de los estudios clínicos. Por lo tanto, no es posible estimar la frecuencia.

Determinación de la frecuencia de los efectos secundarios de acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En el caso de los efectos secundarios que no cuentan con informes de reacciones adversas en los conjuntos de datos de referencia, se estimaron las frecuencias conforme la Guía de SmPC de la UE de septiembre de 2009 sobre reacciones adversas provenientes de informes espontáneos; vale decir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% correspondiente a la estimación puntual de $3/N$ en el que N representa el tamaño total de la muestra utilizada para el cálculo que es 2762 pacientes (EP) y 1395 pacientes (SPI) respectivamente. Por consiguiente, las frecuencias de estos efectos secundarios se estimaron como “poco común” para ambas indicaciones (EP $3/2762 = 0,001$; SPI $3/1395 = 0,002$).

² la frecuencia de ADR en el grupo placebo es superior a la del grupo de tratamiento con el medicamento en estudio.

³ Categoría de frecuencia “poco común” correspondiente a la declaración de postura del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Pacientes en tratamiento con pramipexol han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria, inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No existe una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

Hipotensión

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con MIRPAEX®, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de MIRAPEX® se incrementa muy rápidamente [4- 6, 9, 11-16].

Alteraciones de la libido

MIRAPEX ER puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).

Falla cardíaca

En estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado falla cardíaca en pacientes en tratamiento con pramipexol. En un estudio fármaco-



epidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un incremento en el riesgo de falla cardíaca, comparado con el no uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre pramipexol y falla cardíaca. [60]

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora recomienda aprobar como solicita el interesado en las modificaciones en:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión 2019OCT08_V19**
- **Información para prescribir versión V_19 del 08 de octubre de 2019.**

Nueva dosificación / grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Enfermedad de Parkinson Dosis

Tratamiento inicial

Como se indica a continuación, la dosis debe aumentarse gradualmente, comenzando con 0,375 mg por día, y luego incrementarse cada 5-7 días. En caso de que los pacientes no sufran de efectos secundarios intolerables, la dosis deberá ajustarse hasta lograr un efecto terapéutico máximo.

Programa de aumento de dosis de Mirapex®		
<i>semana</i>	<i>dosis diaria total (mg)</i>	<i>comprimidos de liberación prolongada (mg)</i>
1	0,375	0,375
2	0,75	0,75
3	1,50	1,50

En caso de que sea necesario incrementar la dosis, ésta deberá aumentarse administrando 0,75 mg adicionales en intervalos semanales, hasta llegar a una dosis máxima de 4,5 mg por día. [4-6]

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes que ya se encontraban tomando MIRAPEX comprimidos pueden cambiar de manera repentina a MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada, con la misma dosis. [7]

Tratamiento de mantenimiento

La dosis individual deberá encontrarse en el rango de 0,375 mg hasta un máximo de 4,5 mg al día. Durante el escalamiento de las dosis en los estudios pivotes realizados tanto en pacientes con enfermedad en estadio inicial como avanzado, se logró la efectividad terapéutica iniciando la administración con dosis diarias de 1,5 mg. Esto no excluye la posibilidad de que dosis mayores a 1,5 mg por día proporcionen un beneficio terapéutico adicional. [4-6, 8, 9]

Esto aplica particularmente a pacientes con estadios avanzados en los que se pretende disminuir la dosis de levodopa.

Interrupción del tratamiento

MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada debe retirarse paulatinamente a razón de 0,75 mg por día hasta que la dosis diaria se haya reducido a 0,75 mg. A partir de entonces, la dosis debe reducirse en 0,375 mg por día. (Véase la sección Advertencias especiales y precauciones) [10]

Dosis omitida

Cuando se olvida una dosis, se debe tomar MIRAPEX® comprimidos de liberación prolongada dentro de las 12 horas del horario de toma habitual. Tras 12 horas, no se debe tomar la dosis olvidada, sino que debe tomarse la dosis al día siguiente a la hora habitual. [3]

Dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante con levodopa

En los pacientes que reciben levodopa concomitante, se recomienda que la dosis de levodopa se disminuya tanto al momento en que se aumente la dosis como durante el mantenimiento de MIRAPEX a fin de evitar una excesiva estimulación dopaminérgica. [4-6, 9, 11-16]

Dosis en pacientes con insuficiencia renal: [17, 18]

La eliminación de pramipexol es dependiente de la función renal. Se sugiere el siguiente esquema de dosis para el inicio del tratamiento:

Los pacientes con depuración de creatinina mayor a 50 ml/min no requieren reducción de la dosis diaria ni de la frecuencia de la dosis.

Comprimidos de liberación prolongada

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En los pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 50 ml/min, el tratamiento deberá comenzarse con una dosis de 0,375 mg de MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada

día por medio. Se deberá tener precaución, y se deberá evaluar

exhaustivamente la respuesta terapéutica y la tolerabilidad antes de pasar a la dosis diaria luego de una semana. Si fuera necesario aumentar más la dosis, las dosis diarias de pramipexol deberán incrementarse en 0,375 mg a intervalos semanales hasta una dosis máxima de 2,25 mg de pramipexol por día. [19, 20]

No se cuenta con datos disponibles sobre el tratamiento con MIRAPEX ER comprimidos de liberación prolongada en pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min. Se deberá considerar el uso de MIRAPEX comprimidos.

Si la función renal disminuye durante el tratamiento de mantenimiento, se deberán seguir las recomendaciones mencionadas anteriormente.

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario reducir la dosis en sujetos con insuficiencia hepática. [21]

Dosis en niños y adolescentes:

La seguridad y eficacia de MIRAPEX en niños y adolescentes menores de 18 años no se ha establecido.

Forma de administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse una vez al día, cerca de la misma hora. Deben tragarse enteros con agua, sin masticar, dividir ni triturar. Pueden tomarse con o sin alimentos. [2].

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba MIRAPEX a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Posología y Forma de Administración. [17, 18]

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró MIRAPEX en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir. [4-6, 9, 11-16]

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento. [25-27]

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de MIRAPEX que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con MIRAPEX, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste. [28]

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico. (Véase la sección Posología y forma de administración).

Síndrome de abstinencia del medicamento

Se ha reportado síndrome de abstinencia del medicamento durante o luego de la interrupción de los agonistas de la dopamina, incluido el pramipexol. Los factores de riesgo pueden incluir la alta exposición acumulada a los dopaminérgicos. Los síntomas de abstinencia no responden a la levodopa y pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor. Antes de la interrupción, se deberá informar a los pacientes acerca de los potenciales síntomas de la abstinencia, y hacer un seguimiento estrecho durante y luego de la interrupción del medicamento. En caso de síntomas de abstinencia graves, se podrá considerar la administración temporaria de un agonista de la dopamina en la dosis efectiva más baja. [29]

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson, se desconoce. Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos. [26, 30, 31]

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células foto-receptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No se revelaron cambios similares en la evaluación

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos). [32, 33]

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de MIRAPEX ER intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento. [34]

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por no derivados ergotámicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercado con tabletas de MIRAPEX, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de MIRAPEX y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Nuevas reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS

FRECUENCIA DE REACCIONES ADVERSAS

Categorías de frecuencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100 < 1/10$

Poco común $\geq 1/1000 < 1/100$

Rara $\geq 1/10000 < 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Nota:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las categorías de frecuencia mencionadas anteriormente se basan en la Guía europea de SmPC (septiembre 2009); por consiguiente, podrían existir otras definiciones en los países que no pertenecen a la Unión Europea.

Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término preferente del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término textual de la CCDS	Frecuencia de la EP (ER) según la Guía de SmPC de la UE
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Neumonía	Poco común
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal	Comportamiento anormal (que refleja síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas impulsivas)	Común*
	Sueños anormales	Sueños anormales	Común
	Atracones de comida	Atracones de comida	Desconocida
	Compras compulsivas	Compras compulsivas	Poco común*
	Estado de confusión	Confusión	Común
	Delirios	Delirios	Poco común
	Alucinaciones	Alucinaciones	Común
	Hiperfagia	Hiperfagia	Desconocida
	Hipersexualidad	Hipersexualidad	Poco común*
	Insomnio	Insomnio	Común
	Alteraciones de la libido	Alteraciones de la libido	Poco común
	Paranoia	Paranoia	Poco común
	Ludopatía	Ludopatía	Poco común*
	Inquietud	Inquietud	Poco común

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Terminología de la Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término preferente del MedDRA	Reacciones adversas al pramipexol por término textual de la CCDS	Frecuencias de la EP (ER) según la Guía de SmPC de la UE
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia	Amnesia	Poco Común
	Antecollis**	Antecollis	Desconocida1
	Mareos	Mareos	Muy común
	Disquinesia	Disquinesia	Muy común
	Cefalea	Cefalea	Común
	Hiperquinesia	Hiperquinesia	Poco Común
	Somnolencia	Somnolencia	Muy común
	Inicio súbito del sueño	Inicio súbito del sueño	Poco común3
	Síncope	Síncope	Poco común
Trastornos Oculares	Deterioro visual	Deterioro visual inclusive	Común

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



		diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual	
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	Falla cardíaca	Desconocida ¹
Trastornos vasculares	Hipotensión, no especificada	Hipotensión	Común ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea	Poco Común
	Hipo	Hipo	Poco Común
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Constipación	Común
	Nauseas	Nauseas	Poco Común
	Vómitos	Vómitos	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Poco común ²
	Prurito	Prurito	Poco común
	Exantema	Exantema	Poco común ²
Trastornos generales	Fatiga	Fatiga	Común
	Edema Periférico	Edema Periférico	Común
	<u>Síndrome de abstinencia del medicamento</u>	<u>Síndrome de abstinencia del medicamento (Síndrome de abstinencia del agonista de la dopamina)</u>	<u>Desconocida¹</u>
Investigaciones	Reducción de Peso	Reducción de peso, inclusive	Común
		disminución del apetito	
	Aumento de Peso	Aumento de Peso	Poco Común

* Comportamientos anormales como compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía:

La frecuencia de las reacciones adversas (ADR) correspondiente a la enfermedad de Parkinson (EP) ER se basan en el subconjunto de datos de los estudios clínicos 248.524 y 248.525.

** Término del nivel más bajo (LLT) del MedDRA

¹ estos efectos secundarios no se informaron como ADR en el grupo de tratamiento de los estudios clínicos. Por lo tanto, no es posible estimar la frecuencia.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Determinación de la frecuencia de los efectos secundarios de acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización:

En el caso de los efectos secundarios que no cuentan con informes de reacciones adversas en los conjuntos de datos de referencia, se estimaron las frecuencias conforme la Guía de SmPC de la UE de septiembre de 2009 sobre reacciones adversas provenientes de informes espontáneos; vale decir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% correspondiente a la estimación puntual de $3/N$ en el que N representa el tamaño total de la muestra utilizada para el cálculo que es 2762 pacientes (EP) y 1395 pacientes (SPI) respectivamente. Por consiguiente, las frecuencias de estos efectos secundarios se estimaron como “poco común” para ambas indicaciones ($EP\ 3/2762 = 0,001$; $SPI\ 3/1395 = 0,002$).

² la frecuencia de ADR en el grupo placebo es superior a la del grupo de tratamiento con el medicamento en estudio.

³ Categoría de frecuencia “poco común” correspondiente a la declaración de postura del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Pacientes en tratamiento con pramipexol han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria, inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol y que, de acuerdo con el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No existe una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

Hipotensión

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con MIRPAEX®, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de MIRAPEX® se incrementa muy rápidamente [4- 6, 9, 11-16].

Alteraciones de la libido

MIRAPEX ER puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).



Falla cardíaca

En estudios clínicos y la experiencia posterior a la comercialización, se ha reportado falla cardíaca en pacientes en tratamiento con pramipexol. En un estudio fármaco-epidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un incremento en el riesgo de falla cardíaca, comparado con el no uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre pramipexol y falla cardíaca. [60]

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2019OCT08_V19 y la información para prescribir versión V_19 del 08 de octubre de 2019

3.1.9.11 **BOSULIF® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS BOSULIF® 500 MG TABLETAS RECUBIERTAS.**

Expediente : 20100516 / 20112120
Radicado : 20211110759 / 20211110763
Fecha : 08/06/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene bosutinib monohidrato equivalente a bosutinib 100mg
- Cada tableta recubierta contiene monohidrato de bosutinib equivalente bosutinib 500mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Bosutinib está indicado para el tratamiento de leucemia mieloide con cromosoma filadelfia positivo (LMC PH+) en fase crónica, acelerada o blástica en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. En los ensayos clínicos de bosutinib, se produjo shock anafiláctico en menos del 0,2% de los pacientes tratados. No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de administración.

Anormalidades de la función hepática.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El tratamiento con bosutinib puede estar asociado con elevaciones en las transaminasas séricas (alt, ast).

En 2 estudios aleatorizados de fase 3 en pacientes con lmc ph+ de fc recientemente diagnosticada como en el estudio clínico de un solo grupo de fase 1/2 en pacientes con leucemia ph+ tratados con terapia previa, las elevaciones de transaminasas ocurrieron, por lo general, al inicio del curso de tratamiento; de los pacientes que presentaron elevaciones de transaminasas de cualquier grado, más del 80% presentó su primer evento dentro de los primeros 3 meses.

En estudios clínicos con pacientes con cáncer, se presentaron elevaciones concurrentes en alt o ast $\geq 3 \times \text{lsn}$ y la bilirrubina total superior a $2 \times \text{lsn}$ con el nivel de fosfatasa alcalina $< 2 \times \text{lsn}$ en 1 de cada 1611 ($< 0,1\%$) pacientes con datos de laboratorio disponibles de estudios clínicos de bosutinib. Estos resultados se observaron en un estudio de cáncer de mama de bosutinib en combinación con letrozol.

Los pacientes que reciben bosutinib deben realizarse pruebas de función hepática mensuales durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica. Los pacientes con elevaciones de transaminasas pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración del bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Diarrea/vómitos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a eventos de diarrea y vómitos. Los pacientes que presenten estos eventos se deben controlar mediante tratamientos estándares, incluidos los medicamentos antidiarreicos y/o el reemplazo de líquidos. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Mielosupresión.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la mielosupresión, definida como anemia, neutropenia y trombocitopenia. A los pacientes con leucemia ph+ que realizaron un tratamiento previo y que reciben bosutinib, se les debe realizar un hemograma por semana durante el primer mes y, a partir de ahí, mensualmente o según indicación clínica.

Para aquellos pacientes con lmc ph+ de fc recientemente diagnosticada, los hemogramas deben realizarse mensualmente durante los primeros 3 meses de tratamiento, o según indicación clínica.

La mielosupresión se puede controlar mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Retención de líquidos.

El tratamiento con bosutinib puede estar asociado a la retención de líquidos, que incluye los derrames pericardial y pleural y los edemas pulmonares y/o periféricos. Los pacientes deben monitorearse y controlarse mediante tratamientos estándares. Además, estos eventos también pueden controlarse mediante la suspensión temporaria de la administración de bosutinib, la reducción de la dosis y/o la interrupción del tratamiento con bosutinib.

Deterioro hepático.

La exposición al bosutinib aumenta en pacientes con función hepática deteriorada. Se recomienda una dosis inicial más baja para los pacientes con deterioro hepático de leve a severo (en el periodo inicial).

Disfunción renal.

Se ha observado una disminución en el tiempo de la tasa de filtración glomerular estimada (tfge) en pacientes que reciben tratamiento con bosutinib.

Entre los 247 pacientes con lmc de fc tratado por lo menos por 3 meses, la disminución mediana desde la línea base en tfge a los 3 meses fue de 4.9 ml/min/1.73 m². Entre los 216 pacientes tratados por al menos 12 meses, la disminución media de la línea base en tfge a los 12 meses fue 11.1 ml/min/1.73 m². Entre los 429 pacientes con tipos de leucemia ph+ tratados durante al menos 3 meses en el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 3 meses fue de 5,29 ml/min/1,73 m². Entre los 167 pacientes tratados durante al menos 48 meses, la mediana de la disminución con respecto al valor inicial de la tfge a los 48 meses fue de 10.51 ml/min/1,73 m². Monitoree a los pacientes para controlar su función renal en el periodo inicial y durante el tratamiento con bosutinib, y preste atención especial a aquellos pacientes con compromiso renal preexistente o factores de riesgo de la disfunción renal.

En un estudio de deterioro renal, las exposiciones al bosutinib aumentaron en pacientes con deterioro renal moderado o severo. Se recomienda una reducción en la dosis para los pacientes con deterioro renal moderado o severo.

Reactivación de la hepatitis b.

Se ha reportado reactivación de la hepatitis b en pacientes que son portadores crónicos de este virus que reciban otros inhibidores de la tirosin quinasa (bcr-abl) del punto de ruptura de la región de grupo-abelson. Algunos casos resultaron en falla hepática aguda o hepatitis fulminante resultante en transfusión de hígado o en un desenlace fatal.

Las pruebas para la infección por el virus de la hepatitis b (hbv) deben ser consideradas en pacientes que inicien el tratamiento con bosutinib. Los expertos en daño hepático y en el tratamiento de la hepatitis b deben ser consultados en pacientes con serología positiva de hepatitis b (incluyendo aquellos con la enfermedad activa) y para pacientes que se

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



muestren como positivo para infección por hbv durante el tratamiento. Los portadores de hbv que requieran tratamiento con bosutinib deben ser monitoreados constantemente por signos y síntomas de infección activa por hbv a través de la terapia y varios meses después de finalizada la terapia.

Inhibidores del citocromo p-450 (cyp)3a.

La exposición al bosutinib puede aumentarse cuando se lo administra de manera concomitante con inhibidores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inhibidores de cyp3a potentes o moderados.

Inductores de cyp3a.

La exposición al bosutinib disminuye cuando se lo administra de manera concomitante con inductores de cyp3a. Evite la administración concomitante de inductores de cyp3a potentes o moderados.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Según descubrimientos no clínicos, el bosutinib tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en los seres humanos.

En un estudio de fertilidad en ratas, la fertilidad disminuyó levemente en los machos con dosis de 70 mg/kg/día, cuando se apareaban con hembras sin tratamiento previo. Se observó un aumento en la resorción embrionaria a ≥ 10 mg/kg/día y disminuciones en los implantes y embriones viables a 30 mg/kg/día en hembras apareadas con machos sin tratamiento previo. La dosis a la que no se observaron efectos reproductivos adversos en machos (30 mg/kg/día) y hembras (3 mg/kg/día) dio como resultado exposiciones equivalentes a 0,6 y 0,3 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 400 mg y 0,4 y 0,2 veces, respectivamente, la exposición humana producida por la dosis clínica de 500 mg (según el abc no unida en las respectivas especies).

Embarazo.

No se recomienda la administración del bosutinib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con bosutinib y durante al menos 1 mes después de la dosis final. Los estudios en animales demostraron toxicidad reproductiva. Solo existen datos limitados sobre mujeres embarazadas que consuman bosutinib. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra bosutinib durante el embarazo o la paciente queda embarazada mientras se le administra bosutinib, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

En un estudio de transferencia de placenta en ratas sprague-dawley en estado de gravidez, se demostró la exposición del feto a la radiactividad derivada de bosutinib durante el embarazo. No hubo evidencia de toxicidad del desarrollo adversa en ratas de hasta 10

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



mg/kg/día a exposiciones iguales a 1,6 veces la exposición humana a la dosis de 400 mg y 1-2 veces la exposición humana a la dosis de 500 mg (según el abc no unida en las respectivas especies). En un estudio de desarrollo pre y postnatal de ratas, hubo un número reducido de crías nacidas a ≥ 30 mg/kg/día, una mayor incidencia de pérdida total de camada y un menor crecimiento de crías después del nacimiento ocurrido a 70 mg/kg/día. La dosis a la que no se observaron efectos adversos en el desarrollo (10 mg/kg/día) dio lugar a exposiciones equivalentes a 1,3 y 1,0 veces la exposición humana como resultado de la dosis clínica de 400 mg y 500 mg, respectivamente (basado en el abc no unido en las respectivas especies).

En un estudio de toxicidad del desarrollo en conejos en la posología tóxica para la madre de 30 mg/kg/día, se observaron anomalías en el feto (esternobras fundidas y 2 fetos con varias observaciones viscerales) y una leve disminución en el peso corporal del feto. La exposición a la dosis más alta probada en conejos (10 mg/kg/día) que no dio como resultado efectos adversos en el feto fue 0,9 veces la de los seres humanos a la dosis de 400 mg y 0,7 veces la de los seres humanos a la dosis de 500 mg (según el abc no unida en las respectivas especies).

Lactancia.

Las mujeres que toman bosutinib no deben amamantar ni proporcionar leche materna a lactantes o niños. Aunque se desconoce si el bosutinib y sus metabolitos se excretan en la leche humana, un estudio en animales demostró la excreción de radioactividad derivada de bosutinib en leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, no puede excluirse el riesgo potencial para los lactantes. Después de una administración oral única (10 mg/kg) de bosutinib radiomarcado con $[^{14}C]$ a ratas lactantes sprague-dawley, la radiactividad se excretó de inmediato en la leche materna a las 0,5 horas después de la dosificación. La concentración de la radiactividad en la leche resultó hasta 8 veces mayor que en plasma. Esto permitió la aparición de concentraciones de radiactividad mensurables en el plasma de crías lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

No se han realizado estudios con respecto a los efectos del bosutinib sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Aquellos pacientes que consuman bosutinib que presenten mareos, fatiga, deterioro visual u otras reacciones adversas con un efecto potencial en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria de manera segura deben abstenerse de realizar estas actividades mientras estas reacciones adversas persistan.

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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto Versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020
- Información para prescribir versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación y grupo etario

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. Los pacientes deben tomar la dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora todos los días. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (CHR) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (CCyR) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 evacuaciones/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 (consulte la Sección 4.4).

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 100 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4).

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas $< 50 \times 10^9/L$	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante > 2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.
---	---

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

- Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.
- Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12 y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCL < 30 mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado en las modificaciones en:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Inserto Versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020
- Información para prescribir versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de bosutinib es de 500 mg por vía oral una vez al día con alimentos. Los pacientes deben tomar la dosis de bosutinib aproximadamente a la misma hora todos los días. En los ensayos clínicos, el tratamiento con bosutinib continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta que el paciente ya no lo toleró.

Si el paciente olvida una dosis (por más de 12 horas), no debe tomar una dosis adicional, sino que debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente.

Ajustes de la dosis.

En el ensayo clínico de un solo grupo de fase 1/2 de pacientes adultos con leucemia Ph+ que presentaron resistencia o intolerancia a tratamientos previos, se permitió un aumento escalonado de la dosis de 100 mg una vez al día hasta un máximo de 600 mg una vez al día, junto con alimentos (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el Aumento Escalonado de la Dosis.

Indicación	Circunstancias para el aumento escalonado de la dosis
Pacientes adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a tratamientos previos.	- Fracaso en lograr una respuesta hematológica completa (CHR) luego de un mínimo de 8 semanas de tratamiento. - Fracaso en lograr una respuesta citogenética completa (CCyR) luego de un mínimo de 12 semanas de tratamiento. - Pacientes que no presentaron reacciones adversas severas (de Grado 3 o mayores).

Ajustes en la dosis en caso de reacciones adversas.

Ajustes de dosis en función de reacciones adversas no hematológicas.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Transaminasas hepáticas elevadas: Si se producen elevaciones en las transaminasas hepáticas $>5 \times$ límite superior normal (LSN), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib hasta la recuperación a $\leq 2,5 \times$ LSN y puede retomarse en dosis de 400 mg una vez por día a partir de entonces. Si la recuperación toma más de 4 semanas, se debe considerar la interrupción del tratamiento con bosutinib. Si se producen elevaciones en las transaminasas $\geq 3 \times$ LSN de manera concurrente con elevaciones en la bilirrubina $>2 \times$ LSN y niveles de fosfatasa alcalina $<2 \times$ LSN, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib (consulte la Sección 4.4).

Diarrea: Para diarrea de grado 3 o 4a, (incremento ≥ 7 evacuaciones/día con respecto al periodo inicial/pretratamiento), se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib y puede reanudarse con 400 mg una vez por día tras la recuperación al grado ≤ 1 (consulte la Sección 4.4).

Si se desarrolla otra toxicidad no hematológica moderada o severa de importancia clínica, se debe interrumpir el tratamiento con bosutinib, y puede retomarse con una dosis diaria de 100 mg una vez por día luego de que la toxicidad se haya resuelto. Si fuera clínicamente apropiado se debe considerar volver a aumentar de manera escalonada la dosis a 500 mg una vez por día (consulte la sección 4.4).

Ajustes de la dosis en función de reacciones adversas hematológicas.

Se recomienda reducir las dosis en casos de trombocitopenia y neutropenia severa o persistente según se describe a continuación. En caso de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia) que no están relacionadas con la leucemia subyacente, es posible que sea necesario interrumpir y/o reducir las dosis (Tabla 2).

Tabla 2. Ajustes de la Dosis en caso de Neutropenia y Trombocitopenia.

ANC ^a $<1,0 \times 10^9/L$ y/o Plaquetas $<50 \times 10^9/L$	Suspenda el tratamiento con bosutinib hasta que el ANC $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y las plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Reanude el tratamiento con bosutinib a la misma dosis si se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas. Si estos recuentos sanguíneos permanecen bajos durante >2 semanas, reduzca la dosis en 100 mg y reanude el tratamiento. Si vuelve a presentarse alguna de estas citopenias, reduzca la dosis en 100 mg y retome el tratamiento. Se han usado dosis menores a 300 mg/día, sin embargo no se ha establecido la eficacia de estas.
---	--

^a Recuento absoluto de neutrófilos

Población pediátrica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de bosutinib en pacientes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Administración en pacientes con deterioro hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve, moderado y severo preexistente, la dosis recomendada de bosutinib es de 200 mg por día. No hay información clínica para la eficacia a una dosis de 200 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático y LMC. Sin embargo, según el modelo farmacocinético, se pronostica que una dosis diaria de 200 mg en pacientes con deterioro hepático leve, moderado o severo (Clase Child-Pugh A, B o C respectivamente) dará como resultado un área bajo la curva (ABC) de concentración similar al ABC observada en pacientes con función hepática normal que reciben 500 mg por día (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

Administración a pacientes con deterioro renal.

Fase Crónica recién diagnosticada Ph + CML.

En pacientes con deterioro renal moderado (eliminación de creatinina [CrCl] de 30 a <50 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

En pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 mL/min, calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault), la dosis recomendada de bosutinib es de 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El aumento escalonado de la dosis hasta llegar a 500 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o a 400 mg una vez por día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe considerarse siempre y cuando los pacientes no presenten reacciones adversas moderadas persistentes o severas y exhiban lo siguiente:

- Una respuesta hematológica subóptima en la semana 8.
- Una respuesta citogenética subóptima en la semana 12 y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

LMC Ph+ en Fase Crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia a terapia previa.

En pacientes con deterioro renal moderado (CrCL entre 30 a 50mL/min calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es 400 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).



En pacientes con deterioro renal severo ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$ calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) la dosis recomendada para bosutinib es 300 mg por día con alimentos (consulte las Secciones 4.4 y 5.2).

El escalonamiento a una dosis de 500 mg por día con alimentos para pacientes con deterioro renal moderado o de 400 mg una vez al día con alimentos para pacientes con deterioro renal severo debe ser considerada si ellos no experimentan reacciones adversas severas o moderadas de manera persistente y si ellos no alcanzan una respuesta hematológica, citogenética o molecular adecuada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020 y la información para prescribir versión CDSv.17.0 del 08-Jun-2020

**3.1.9.12 JARDIANCE DUO® 12.5MG/850MG
JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG**

Expediente : 20101206 / 20101182

Radicado : 20211114611 / 20211114615

Fecha : 15/06/2021

Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene Empagliflozina 12.5mg y clorhidrato de metformina 850.00 mg.
- Cada tableta recubierta contiene Empagliflozina 12.5 mg y Clorhidrato de metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario a un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2:

- en los que no se logra un control adecuado con metformina
- en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina
- que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

- hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes.
- cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- precoma diabético
- insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
- cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados.
- afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
- insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- en el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado
- menores de 18 años

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales

Generalidades

Jardiance duo® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de sglT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (cad), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de sglT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de sglT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de sGLT2 .

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de sGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de sGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación. Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

el uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y aines) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

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

Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato ($>5 \text{ mmol/l}$) y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de fournier)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada "gangrena de fournier"), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del sglt2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con jardiance duo® que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la tfg antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. Jardiance duo® está contraindicado en pacientes con tfg < 60 ml/min/1.73 m2 y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse jardiance duo® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de jardiance duo® está contraindicado debido al componente de la metformina.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, jardiance duo® debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que la metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con jardiance duo®.

uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del sglt-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con jardiance duo® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina.

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

cirugía

Jardiance duo® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

uso en poblaciones específicas

fertilidad, embarazo y lactancia

embarazo

Los datos que existen sobre el uso de jardiance duo® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente.

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de jardiance duo® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

lactancia

La metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con jardiance duo®.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de jardiance duo® o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar 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 y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2019NOV14_V14
- Información para prescribir versión V_14 del 14 de noviembre de 2019

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de JARDIANCE DUO® es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de JARDIANCE DUO® debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, puede aumentarse a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de JARDIANCE DUO® deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando JARDIANCE DUO® se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia (véanse las secciones Interacciones y Reacciones adversas).

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, JARDIANCE DUO® se encuentra disponible en las concentraciones de 12,5 mg de empagliflozina más 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

JARDIANCE DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de JARDIANCE DUO® en menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Precoma diabético
 - Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
 - Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
 - Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
 - Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)
-
- Menores de 18 años

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Generalidades

JARDIANCE DUO® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (véanse las secciones Contraindicaciones e Interacciones).

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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo (<7,35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento de la brecha aniónica y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, véanse las secciones Posología e Interacciones.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratada con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE DUO® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado). [4]

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. JARDIANCE DUO® está contraindicado en pacientes con TFG <60 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección Contraindicaciones.

Función cardíaca



Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente metformina (véase la sección Contraindicaciones). [6]

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (véase la sección Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®. [6]

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE DUO® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina (véase la sección Reacciones adversas).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [7]. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [6]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente (véase la sección Toxicología).

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [8-13]

Lactancia

La sustancia metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si empagliflozina se excreta en la leche humana.

Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche [14]. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®. [9, 13]

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® ni sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere. [6, 11]

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 o 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas. [1; 46]

El perfil de seguridad global de empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido. [1]

Los estudios de diseño doble ciego, comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina. [46]

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). [46]

No se identificó ninguna reacción adversa adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y reacciones adversas derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA [47, 48]

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Empagliflozina y metformina
Clasificación por sistema y órgano	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales^{1, 2} Infección de las vías urinarias^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis)⁶ Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)^{2, 6}
Trastornos gastrointestinales ³	Náuseas³ Vómitos³ Diarrea³ Dolor abdominal³ Pérdida de apetito³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)¹ Acidosis láctica³ Disminución de la absorción de vitamina B12^{3, 4} Cetoacidosis⁶
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática³, Hepatitis³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema⁶, urticaria^{3, 6}, eritema³) Angioedema^{2, 6}
Trastornos vasculares	Depleción de volumen^{1, 2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción^{1, 2} Disuria²
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular¹ Aumento de la creatinina en sangre¹ Aumento del hematocrito^{2, 7} Aumento de lípidos <u>plasmáticos</u>^{2, 7}

1. Véanse las subsecciones siguientes para obtener información adicional.
2. Reacciones adversas identificadas de la monoterapia de empagliflozina.
3. Reacciones adversas identificadas, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [6]
4. El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

5. Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

6. Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización

7. Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar a la observada con el placebo cuando empagliflozina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con el placebo cuando se la administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina

+/- metformina y +/- sulfonilurea (véase la sección Posología y administración; véase la tabla 3 a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia general de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar para empagliflozina y para placebo con un tratamiento de base de metformina. La frecuencia de hipoglucemia grave dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la sección Posología y administración; véase la tabla 3 a continuación).

Tabla 3 Frecuencia de pacientes con eventos hipoglucémicos confirmados por estudio e indicación (1245.19, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1, 1276.10, 1275.9 y 1245.25 – TS1)



Grupo de tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
En combinación con metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total casos confirmados (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total casos confirmados (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total casos confirmados (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal +/- metformina +/- sulfonilurea (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Total casos confirmados (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con insulina MDI +/- metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Total casos confirmados (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozina dos veces al día versus una vez al día como tratamiento complementario de metformina (1276.10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo (1276.1³) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg dos veces al día	Empa 10/25 mg una vez al día	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) dos veces al día
N	341	339	680
Total casos confirmados (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)⁴			
N	110	112	110
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
Estudio EMPA REG-OUTCOME (1245.25)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	2333	2345	2342
Total casos confirmados (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

1. A saber, pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio.
2. La dosis de insulina como medicación de base debía ser estable durante las primeras 18 semanas.
3. Ocho grupos de tratamiento: 4 tratamientos combinados de empagliflozina (5 mg o 12,5 mg dos veces al día) y metformina (500 o 1000 mg dos veces al día) y tratamiento con los componentes individuales de empagliflozina (10 mg o 25 mg una vez al día) o metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día).
4. Consistió en una combinación a dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg, con un tratamiento de base con metformina (véase también la sección Estudios clínicos).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fuente de datos: 1245.19 [U12-1516, tabla 15.3.2.3: 3], 1245.23 [U12-1518, tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1276.1 [c02661969, tabla 15.3.1.3:4], 1276.10 [c02092828-02, tabla 15.3.2.3:3], 1275.9 [c02820144-01, tabla 15.4.2: 12], 1245.25 [c02695839-01, tabla 15.3.1.4: 4].

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (8,8%) en comparación con empagliflozina 25 mg más metformina (6,6%) o placebo más metformina (7,8%). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para la combinación de empagliflozina más metformina en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias fue similar a la observada con el placebo. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con el régimen de empagliflozina 10 mg más metformina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en el caso de empagliflozina 25 mg más metformina. Las frecuencias de infecciones de las vías urinarias fueron bajas en el caso de los pacientes de sexo masculino y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los eventos moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina 10 mg más metformina (4,0%) y para empagliflozina 25 mg más metformina (3,9%) en comparación con el placebo más metformina (1,3%), y fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina más metformina en comparación con el placebo en las pacientes de sexo femenino. La diferencia en términos de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperar por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (3,0%) y empagliflozina 25 mg más metformina (2,9%) en comparación con aquellos que recibieron placebo más metformina (1,4%). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y empagliflozina, ambos con un régimen de base de metformina (<1%).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6%), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3%) y placebo más metformina (0,1%). El efecto de empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina.

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia global de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento complementario de un régimen con metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,2%).

En estos estudios doble ciego, comparativos con placebo de 24 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,02 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,46 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -2,05 ml/min/1,73 m²). En los estudios a largo plazo, estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco (véase la figura 6 en la sección Estudios clínicos para obtener más información sobre el curso de la TFG_e en el estudio EMPA-REG outcome®).

Sobredosis

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede dar lugar a un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



médica y debe ser tratada en el hospital.

Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar del organismo el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis, en tanto que la remoción de empagliflozina mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión revisora recomienda aprobar como solicita el interesado en las modificaciones en:

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 2019NOV14_V14
- Información para prescribir versión V_14 del 14 de noviembre de 2019

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min)

La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de JARDIANCE DUO® es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de JARDIANCE DUO® debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, puede aumentarse a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.
- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de JARDIANCE DUO® deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Cuando JARDIANCE DUO® se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia (véanse las secciones Interacciones y Reacciones adversas).

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, JARDIANCE DUO® se encuentra disponible en las concentraciones de 12,5 mg de empagliflozina más 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

JARDIANCE DUO® debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

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

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de JARDIANCE DUO® en menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Precoma diabético
 - Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)
 - Cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como: deshidratación, infección grave, shock, administración intravascular de medios de contraste yodados (véase la sección Advertencias y precauciones especiales)
 - Afección que pueda provocar hipoxia tisular (especialmente afección aguda o empeoramiento de afección crónica), como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
 - Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo (véase la sección Interacciones)
-
- Menores de 18 años

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Generalidades

JARDIANCE DUO® no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos de cetoacidosis diabética (CAD), una afección seria potencialmente mortal que requiere hospitalización, en pacientes tratados con empagliflozina, incluidos casos mortales.

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



insulina, mal control de diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les debería reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Estos medicamentos se encuentran exclusivamente indicados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Acidosis láctica

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara, pero seria, se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

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

El uso de medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se debe iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina.

Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier trastorno asociado con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (véanse las secciones Contraindicaciones e Interacciones).

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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de pH sanguíneo ($<7,35$), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento de la brecha aniónica y del cociente lactato/piruvato.

Administración de un medio de contraste yodado

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica. La administración de metformina se debe interrumpir con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, véanse las secciones Posología e Interacciones.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratada con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Entre los resultados serios se incluyen internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe evaluar la formulación del diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con JARDIANCE DUO® que refieran dolor o sensibilidad, eritema, inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica para eliminar el tejido afectado). [4]

Función renal

Debido al mecanismo de acción, la eficacia de empagliflozina depende de la función renal.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces, véase la sección Posología. JARDIANCE DUO® está contraindicado en pacientes con TFG <60 ml/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, véase la sección Contraindicaciones.

Función cardíaca

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de padecer hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, puede utilizarse JARDIANCE DUO® con un control periódico de la función cardíaca y la función renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, el uso de JARDIANCE DUO® está contraindicado debido al componente metformina (véase la sección Contraindicaciones). [6]

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen, por lo tanto, JARDIANCE DUO® debe prescribirse con precaución en estos pacientes (véase la sección Reacciones adversas). La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población.

En vista de que metformina se excreta por vía renal y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con JARDIANCE DUO®. [6]

Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen

Sobre la base del modo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por empagliflozina podría suponer un riesgo, tal como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con JARDIANCE DUO® hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados, doble ciego, comparativos con placebo, de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina (véase la sección Reacciones adversas).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de infecciones complicadas de las vías urinarias, incluso pielonefritis y urosepsis, en pacientes tratados con empagliflozina [7]. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Cirugía

JARDIANCE DUO® debe interrumpirse en el momento de la realización de una cirugía con anestesia general, raquídea o epidural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación oral, y siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable. [6]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidad Embarazo

Los datos que existen sobre el uso de JARDIANCE DUO® o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente (véase la sección Toxicología).

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO® durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. [8-13]

Lactancia

La sustancia metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si empagliflozina se excreta en la leche humana. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche [14]. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con JARDIANCE DUO®. [9, 13]

Fertilidad



No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de JARDIANCE DUO® ni sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos.

Los estudios preclínicos en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere. [6, 11]

Capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han realizado estudios en torno a los efectos de este producto sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Nuevas Reacciones Adversas

REACCIONES ADVERSAS

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 o 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas. [1; 46]

El perfil de seguridad global de empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido. [1]

Los estudios de diseño doble ciego, comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina. [46]

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la descripción de las reacciones adversas seleccionadas). [46]

No se identificó ninguna reacción adversa adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y reacciones adversas derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA [47, 48]

	<u>Empagliflozina y metformina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales^{1, 2} Infección de las vías urinarias^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis)⁶ Fascitis necrotizante del perinco (gangrena de Fournier)^{2, 6}
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas³ Vómitos³ Diarrea³ Dolor abdominal³ Pérdida de apetito³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)¹ Acidosis láctica³ Disminución de la absorción de vitamina B12^{3, 4} Cetoacidosis⁶
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática³, Hepatitis³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema⁶, urticaria^{3, 6}, eritema³) Angioedema^{2, 6}
Trastornos vasculares	Depleción de volumen^{1, 2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción^{1, 2} Disuria²
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular¹ Aumento de la creatinina en sangre¹ Aumento del hematocrito^{2, 7} Aumento de lípidos <u>plasmáticos</u>^{2, 7}

1. Véanse las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. Reacciones adversas identificadas de la monoterapia de empagliflozina.
3. Reacciones adversas identificadas, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [6]
4. El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).
5. Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.
6. Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización
7. Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las frecuencias que se indican a continuación se calcularon para las reacciones adversas independientemente de la causalidad.

Hipoglucemia

La frecuencia de la hipoglucemia dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios y fue similar a la observada con el placebo cuando empagliflozina se administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina, como tratamiento complementario de un régimen de pioglitazona +/- metformina y como tratamiento complementario de un régimen de linagliptina + metformina. La frecuencia de pacientes con hipoglucemia se incrementó en pacientes tratados con empagliflozina en comparación con el placebo cuando se la administró como tratamiento complementario de un régimen de metformina más sulfonilurea, y como tratamiento complementario de un régimen de insulina +/- metformina y +/- sulfonilurea (véase la sección Posología y administración; véase la tabla 3 a continuación).

Hipoglucemia grave (eventos que requieren asistencia)

La frecuencia general de pacientes con eventos de hipoglucemia grave fue baja (<1%) y similar para empagliflozina y para placebo con un tratamiento de base de metformina. La frecuencia de hipoglucemia grave dependió del tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios (véase la sección Posología y administración; véase la tabla 3 a continuación).

Tabla 3 Frecuencia de pacientes con eventos hipoglucémicos confirmados por estudio e indicación (1245.19, 1245.23(met), 1245.23(met+SU), 1245.33, 1245.49, 1276.1, 1276.10, 1275.9 y 1245.25 – TS1)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Grupo de tratamiento	Placebo	Empagliflozina 10 mg	Empagliflozina 25 mg
En combinación con metformina (1245.23 (met)) (24 semanas)			
N	206	217	214
Total casos confirmados (%)	0,5%	1,8%	1,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina + sulfonilurea (1245.23 (met + SU)) (24 semanas)			
N	225	224	217
Total casos confirmados (%)	8,4%	16,1%	11,5%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con pioglitazona +/- metformina (1245.19) (24 semanas)			
N	165	165	168
Total casos confirmados (%)	1,8%	1,2%	2,4%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con insulina basal +/- metformina +/- sulfonilurea (1245.33) (18 semanas²/ 78 semanas)			
N	170	169	155
Total casos confirmados (%)	20,6% / 35,3%	19,5% / 36,1%	28,4% / 36,1%
Grave (%)	0% / 0%	0% / 0%	1,3% / 1,3%
En combinación con insulina MDI +/- metformina (1245.49) (18 semanas²/ 52 semanas)			
N	188	186	189
Total casos confirmados (%)	37,2% / 58,0%	39,8% / 51,1%	41,3% / 57,7%
Grave (%)	0,5% / 1,6%	0,5% / 1,6%	0,5% / 0,5%
Empagliflozina dos veces al día versus una vez al día como tratamiento complementario de metformina (1276.10) (16 semanas)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	107	439	437
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,5%	0,2%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina en pacientes sin tratamiento previo (1276.1³) (24 semanas)			
	Met 500/1000 mg dos veces al día	Empa 10/25 mg una vez al día	Empa (5/12,5 mg) + Met (500/1000 mg) dos veces al día
N	341	339	680
Total casos confirmados (%)	0,6%	0,6%	1,0%
Grave (%)	0%	0%	0%
En combinación con metformina y linagliptina (1275.9) (24 semanas)⁴			
N	110	112	110
Total casos confirmados (%)	0,9%	0,0%	2,7%
Grave (%)	0%	0%	0,9%
Estudio EMPA REG-OUTCOME (1245.25)			
	Placebo	Empa 10 mg	Empa 25 mg
N	2333	2345	2342
Total casos confirmados (%)	27,9%	28%	27,6%
Grave (%)	1,5%	1,4%	1,3%

Confirmado: glucosa en sangre ≤ 70 mg/dl o requirió asistencia.

Grave: requirió asistencia.

1. A saber, pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento en estudio.
2. La dosis de insulina como medicación de base debía ser estable durante las primeras 18 semanas.
3. Ocho grupos de tratamiento: 4 tratamientos combinados de empagliflozina (5 mg o 12,5 mg dos veces al día) y metformina (500 o 1000 mg dos veces al día) y tratamiento con los componentes individuales de empagliflozina (10 mg o 25 mg una vez al día) o metformina (500 mg o 1000 mg dos veces al día).
4. Consistió en una combinación a dosis fija de empagliflozina con linagliptina 5 mg, con un tratamiento de base con metformina (véase también la sección Estudios clínicos).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fuente de datos: 1245.19 [U12-1516, tabla 15.3.2.3: 3], 1245.23 [U12-1518, tablas 15.1.3.2.3: 3 y 15.2.3.2.3: 3], 1245.33 [U12-3817, tablas 15.3.2.3: 3 y 15.4.5: 3], 1245.49 [U13-2122, tablas 15.3.2.4: 3 y 15.3.2.5: 3], 1276.1 [c02661969, tabla 15.3.1.3:4]; 1276.10 [c02092828-02, tabla 15.3.2.3:3], 1275.9 [c02820144-01, tabla 15.4.2: 12], 1245.25 [c02695839-01, tabla 15.3.1.4: 4].

Infección de las vías urinarias

La frecuencia general de eventos adversos de infección de las vías urinarias fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (8,8%) en comparación con empagliflozina 25 mg más metformina (6,6%) o placebo más metformina (7,8%). De manera similar a lo observado en el caso del placebo, el evento infección de las vías urinarias fue informado con mayor frecuencia para la combinación de empagliflozina más metformina en los pacientes con antecedentes de infecciones urinarias crónicas o recurrentes. La intensidad de las infecciones de las vías urinarias fue similar a la observada con el placebo. Los eventos de infecciones urinarias se informaron con mayor frecuencia en relación con el régimen de empagliflozina 10 mg más metformina, en comparación con el placebo, en las pacientes de sexo femenino, pero no así en el caso de empagliflozina 25 mg más metformina. Las frecuencias de infecciones de las vías urinarias fueron bajas en el caso de los pacientes de sexo masculino y estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento.

Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales

Los eventos moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina 10 mg más metformina (4,0%) y para empagliflozina 25 mg más metformina (3,9%) en comparación con el placebo más metformina (1,3%), y fueron informados con mayor frecuencia para empagliflozina más metformina en comparación con el placebo en las pacientes de sexo femenino. La diferencia en términos de frecuencia fue menos pronunciada en los pacientes de sexo masculino. Las infecciones genitales fueron de intensidad leve y moderada, y en ninguno de los casos fueron de intensidad grave.

Aumento de la micción

Tal como era de esperar por su mecanismo de acción, se observó un aumento de la micción (según lo evaluado por la búsqueda por término preferente, que incluye polaquiuria, poliuria y nicturia) con mayor frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina (3,0%) y empagliflozina 25 mg más metformina (2,9%) en comparación con aquellos que recibieron placebo más metformina (1,4%). El aumento de la micción fue mayormente de intensidad leve o moderada. La frecuencia de la nicturia informada fue comparable entre el placebo y empagliflozina, ambos con un régimen de base de metformina (<1%).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Depleción de volumen

La frecuencia general de depleción de volumen (lo que incluye los términos predefinidos descenso de la presión arterial (ambulatoria), descenso de la presión arterial sistólica, deshidratación, hipotensión, hipovolemia, hipotensión ortostática y síncope) fue baja y comparable a la observada en el caso de placebo (empagliflozina 10 mg más metformina (0,6%), empagliflozina 25 mg más metformina (0,3%) y placebo más metformina (0,1%). El efecto de empagliflozina sobre la excreción urinaria de la glucosa está asociado con un mecanismo de diuresis osmótica, el cual podría afectar la hidratación en los pacientes de 75 años de edad o más. En los pacientes de ≥ 75 años de edad, los eventos de depleción de volumen han sido informados en un único paciente tratado con empagliflozina 25 mg más metformina.

Aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular

La frecuencia global de pacientes con aumento de la creatinina en sangre y disminución de la tasa de filtración glomerular fue similar entre empagliflozina y placebo como tratamiento complementario de un régimen con metformina (aumento de la creatinina en sangre: empagliflozina 10 mg 0,5%, empagliflozina 25 mg 0,1%, placebo 0,4%; disminución de la tasa de filtración glomerular: empagliflozina 10 mg 0,1%, empagliflozina 25 mg 0%, placebo 0,2%).

En estos estudios doble ciego, comparativos con placebo de 24 semanas de duración, se observaron aumentos transitorios iniciales en los niveles de creatinina (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg 0,02 mg/dl, empagliflozina 25 mg 0,02 mg/dl) y disminuciones transitorias iniciales en las tasas de filtración glomerular estimadas (cambio medio del nivel basal luego de 12 semanas: empagliflozina 10 mg -1,46 ml/min/1,73 m², empagliflozina 25 mg -2,05 ml/min/1,73 m²). En los estudios a largo plazo, estos cambios, en general, fueron reversibles durante el tratamiento continuo o luego de la interrupción del fármaco (véase la figura 6 en la sección Estudios clínicos para obtener más información sobre el curso de la TFGe en el estudio EMPA-REG outcome®).

Sobredosis

Durante los estudios clínicos controlados que se efectuaron en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 800 mg de empagliflozina, equivalentes a 32 veces la dosis diaria máxima recomendada, fueron bien toleradas.

No se ha observado hipoglucemia con dosis de clorhidrato de metformina de hasta 85 g, si bien se han producido cuadros de acidosis láctica en dichas circunstancias. Una sobredosis de gran magnitud de clorhidrato de metformina o la presencia de riesgos concomitantes puede dar lugar a un cuadro de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tratamiento

En el caso de una sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de soporte que sea pertinente en función del estado clínico del paciente. El método más eficaz para eliminar del organismo el lactato y el clorhidrato de metformina es la hemodiálisis, en tanto que la remoción de empagliflozina mediante hemodiálisis no ha sido estudiada.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 2019NOV14_V14 y la información para prescribir versión V_14 del 14 de noviembre de 2019

3.1.9.13 VIBRAMICINA ® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 19968640
Radicado : 20211114628
Fecha : 15/06/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta cubierta con película contiene doxiciclina hclato 118,2 MG equivalente a 100 mg de doxiciclina

Forma farmacéutica: tableta cubierta con película

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la doxiciclina.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones

Este fármaco está contraindicado en personas que han demostrado hipersensibilidad a la doxiciclina, cualquiera de sus ingredientes inertes o a cualquiera de las tetraciclinas.

Nuevas advertencias y precauciones especiales para el uso

Uso en niños

Como con otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo estable con calcio en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución en la tasa de crecimiento del peroné en recién nacidos prematuros a los que se les dio tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Se demostró que esta reacción era reversible al suspender el fármaco.

El uso de fármacos de la familia de las tetraciclinas durante el desarrollo de los dientes (última mitad del embarazo; primera y segunda infancias hasta la edad de 8 años) puede

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



causar manchado permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón). Esta reacción adversa es más frecuente durante el uso prolongado de los fármacos pero ha sido observada luego de cursos repetidos de corta duración. También se ha informado de hipoplasia del esmalte. Use doxiciclina en pacientes pediátricos de 8 años de edad o menos sólo cuando se espera que los beneficios potenciales superen a los riesgos en condiciones graves o potencialmente mortales (por ejemplo, el ántrax, la fiebre maculosa de las montañas rocosas), en particular cuando no existen terapias alternativas.

General

Reacciones graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción adversa al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress, por sus siglas en inglés) han sido reportados en pacientes tratados con doxiciclina (ver sección 4.8. Efectos indeseables). Si se producen reacciones graves en la piel, doxiciclina debe suspenderse de inmediato y debe ser iniciada la terapia apropiada.

La administración de tetraciclinas, incluida la doxiciclina se ha asociado con la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), la cual generalmente se presenta de manera transitoria, aunque se han informado casos de pérdida visual permanente secundaria a la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), asociada a estos medicamentos. En caso de presentarse alteraciones visuales se justifica hacer una evaluación oftalmológica rápida. Como la presión intracraneal puede permanecer elevada por semanas después de la suspensión de la administración del medicamento, los pacientes deben estar bajo monitoreo hasta que se estabilicen. Debe evitarse la administración concomitante de isotretinoína con doxiciclina porque también se sabe que la isotretinoína causa hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebri).

Se ha informado de casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la doxiciclina, con una gravedad que ha oscilado desde leve hasta potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea a continuación de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha reportado diarrea asociada con *clostridium difficile* (cdad) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, y la severidad puede variar de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que alteran la flora normal del colon favorecen el crecimiento de *clostridium difficile*.

C. *Difficile* produce toxinas a y b que contribuyen al desarrollo de cdad. Las hipertoxinas que producen cadenas de *clostridium difficile* causan incremento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La cdad debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria ya que se ha reportado que cdad puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de antibióticos puede en ocasiones dar lugar al crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, como los hongos. Es esencial observar constantemente al paciente. Si aparece un organismo resistente, se deberá suspender el antibiótico e instaurar la terapia adecuada.

Se han informado casos de esofagitis y ulceración esofágica en pacientes que reciben fármacos de la familia de las tetraciclinas en presentaciones de cápsula y tableta, incluida la doxiciclina. La mayoría de estos pacientes tomaron medicamentos antes de dormir.

La reacción anti-anabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento del bun. Los estudios realizados hasta la fecha indican que este efecto anti-anabólico no se presenta con el uso de doxiciclina en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Se han informado unos pocos casos de anomalía de la función hepática causados por la administración oral y parenteral de tetraciclinas, incluida la doxiciclina.

En terapias de largo plazo, se deben realizar exámenes periódicos de laboratorio de los sistemas orgánicos, incluyendo el hematopoyético, renal y hepático.

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción exagerada de quemadura solar algunos individuos que toman tetraciclinas, incluida la doxiciclina. Los pacientes que quieran exponerse a la luz solar directa o luz ultravioleta, deben ser advertidos que esta reacción puede ocurrir con medicamentos de tetraciclina y el tratamiento debe ser descontinuado a la primera evidencia de eritema en la piel.

Cuando se tratan enfermedades venéreas y se sospeche de la co-existencia de sífilis, se deben realizar procedimientos de diagnóstico adecuado, incluyendo los exámenes en campo oscuro. En todos los casos pertinentes, se deben hacer exámenes serológicos mensuales por lo menos por 4 meses.

Las infecciones causadas por estreptococos beta hemolíticos del grupo A deben ser tratadas durante por lo menos 10 días.

Información para los pacientes

Todos los pacientes que toman doxiciclina deben ser advertidos de:

- evitar el exceso de luz solar o luz ultravioleta artificial mientras reciben doxiciclina y descontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. Erupción en piel, etc.). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado.
- beber muchos líquidos para disminuir el riesgo de irritación esofágica y ulceraciones.
- la absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto.
- el uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información para prescribir versión basada en CDS versión 12.0 de Junio 15 de 2020
- Resumen de contraindicaciones y advertencias para caja

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

Dosificación

Se debe recordar que la dosis usual y la frecuencia de administración de la doxiciclina son diferentes a las de la mayoría de las tetraciclinas. Si se excede la dosis recomendada se puede causar un aumento de la incidencia de efectos secundarios. La terapia se debe continuar por lo menos durante 24 a 48 horas después de la desaparición de los síntomas y la fiebre. Cuando se usa en infecciones por estreptococos, se debe continuar la terapia durante 10 días a fin de evitar la aparición de fiebre reumática o glomerulonefritis.

La dosis usual de doxiciclina en adultos es de 200 mg en el primer día de tratamiento (administrados en dosis única o como 100 mg cada 12 horas) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día (administrado en una dosis única, o 50 mg cada 12 horas). En el manejo de infecciones más graves (sobre todo las infecciones crónicas del tracto urinario), se deben dar 200 mg al día durante todo el periodo de tratamiento.

En niños mayores de 8 años de edad: El esquema recomendado de dosificación en niños que pesen 45 kg o menos es de 4,4 mg/kg de peso corporal (dado en una sola dosis diaria o en dos dosis divididas en el primer día de tratamiento), seguido de 2,2 mg/kg de peso corporal (dado en dosis única diaria o dividido en dos dosis), en los días siguientes. En infecciones más graves se pueden usar hasta 4,4 mg/kg de peso corporal. En niños que pesen más de 45 kg se debe usar la dosis usual del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).

Las fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas y piojos y la tifoidea transmitida por piojos han sido tratadas exitosamente con dosis única oral de 100 o 200 mg, según la gravedad. Como alternativa, a fin de reducir el riesgo de persistencia o recaída de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, se recomienda dar doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante siete días.

Etapas incipientes de la enfermedad de Lyme (1 y 2): Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 14-60 días, conforme a los signos, síntomas y respuesta clínica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Infección uretral endocervical o rectal no complicada en adultos causada por *Chlamydia trachomatis*: 100 mg, por vía oral, dos veces al día por siete días.

Orquiepididimitis aguda causada por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*: Ceftriaxona 250 mg IM u otra cefalosporina adecuada en dosis única, más doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días.

Uretritis no gonocócica (NGU) causada por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma urealyticum*: 100 mg, por vía oral, dos veces al día durante por lo menos siete días.

Linfogranuloma venéreo causado por *Chlamydia trachomatis*: Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante mínimo 21 días.

Infecciones gonocócicas no complicadas (del cérvix, el recto o la uretra) en donde los gonococos siguen siendo completamente sensibles: Se recomienda doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día por siete días, más tratamiento conjunto con una cefalosporina o quinolona apropiada, como la siguiente: Cefixima 400 mg por vía oral en dosis única o Ceftriaxona 125 mg por vía intramuscular (IM) en dosis única o Ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única u Ofloxacina 400 mg por vía oral en una dosis única.

Infecciones gonocócicas no complicadas de la faringe, donde el gonococo permanece completamente sensible: Se recomienda doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día por siete días, más tratamiento conjunto con una cefalosporina o quinolona apropiadas, como las siguientes: Ceftriaxone 125 mg IM en dosis única o Ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única u Ofloxacina 400 mg por vía oral en dosis única.

Sífilis primaria y secundaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis primaria o secundaria se pueden tratar con el siguiente régimen: Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas, como alternativa a la terapia con penicilina.

Sífilis latente y terciaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis latente o terciaria se pueden tratar con el siguiente régimen: Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas, como alternativa a la terapia con penicilina si se sabe que la duración de la infección es menor de un año. De lo contrario, se deberá administrar la doxiciclina durante cuatro semanas.

Enfermedad pélvica inflamatoria aguda (EPI):

Paciente hospitalizada – Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, más cefoxitin 2 g IV cada seis horas o cefotetan 2 g IV cada 12 horas durante por lo menos cuatro días y por lo menos 24 a 48 horas después de que el paciente muestra mejoría. Entonces se continúa la doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día hasta completar 14 días de terapia total.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Paciente ambulatoria – Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 14 días como terapia adjunta con Ceftriaxona 250 mg IM una vez o Cefoxitin 2 g IM, más probenecid 1 g por vía oral en dosis única al mismo tiempo una vez, u otra cefalosporina parenteral de tercera generación (p.ej., ceftizoxime o cefotaxime).

Acné vulgar: 50-100 mg al día hasta por 12 semanas.

Para el tratamiento de la malaria por falciparum resistente a la cloroquina: 200 mg al día durante por lo menos siete días. Debido a la posible gravedad de la infección, siempre deberá darse un esquizonticida como la quinina en conjunto con la doxiciclina.

Para el tratamiento de la leptospirosis: 100 mg por vía oral dos veces al día durante siete días.

Ántrax por inhalación (posterior a la exposición):

ADULTOS: 100 mg de doxiciclina, por vía oral, dos veces al día durante 60 días.

NIÑOS: con peso menor de 45 kg: 2,2 mg/kg de peso corporal, por vía oral, dos veces al día durante 60 días. Los niños que pesen 45 kg o más deben recibir la dosis del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas:

Doxiciclina es el tratamiento de primera línea para adultos y niños de todas las edades. ADULTOS: 100 mg de doxiciclina cada 12 horas.

NIÑOS: con peso menor de 45 kg: 2,2 mg/kg de peso corporal, dos veces al día. Los niños que pesen 45 kg o más deben recibir la dosis del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).

Los pacientes deben ser tratados por al menos 3 días después de que ceda la fiebre y hasta tener evidencia de mejora clínica. La duración mínima del tratamiento es de 5-7 días.

Los estudios a la fecha han indicado que la administración de doxiciclina en las dosis usuales recomendadas no lleva a una acumulación excesiva del antibiótico en pacientes con insuficiencia renal.

Administración

Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquido con las tabletas de los fármacos de la familia de las tetraciclinas con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si se presenta irritación gástrica, se recomienda dar la doxiciclina con alimentos o con leche. Los estudios indican que la absorción de la doxiciclina no resulta marcadamente influenciada por la ingestión simultánea de alimento o leche.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Uso en niños

Como con otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo estable con calcio en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución en la tasa de crecimiento del peroné en recién nacidos prematuros a los que se les dio tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Se demostró que esta reacción era reversible al suspender el fármaco.

El uso de fármacos de la familia de las tetraciclinas durante el desarrollo de los dientes (última mitad del embarazo; primera y segunda infancias hasta la edad de 8 años) puede causar manchado permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón). Esta reacción adversa es más frecuente durante el uso prolongado de los fármacos pero ha sido observada luego de cursos repetidos de corta duración. También se ha informado de hipoplasia del esmalte. Use doxiciclina en pacientes pediátricos de 8 años de edad o menos sólo cuando se espera que los beneficios potenciales superen a los riesgos en condiciones graves o potencialmente mortales (por ejemplo, el ántrax, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas), en particular cuando no existen terapias alternativas.

General

Reacciones graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción adversa al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) han sido reportados en pacientes tratados con doxiciclina (ver sección 4.8. Efectos indeseables). Si se producen reacciones graves en la piel, doxiciclina debe suspenderse de inmediato y debe ser iniciada la terapia apropiada.

La administración de tetraciclinas, incluida la doxiciclina, se ha asociado con la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), la cual generalmente se presenta de manera transitoria, aunque se han informado casos de pérdida visual permanente secundaria a la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), asociada a estos medicamentos. En caso de presentarse alteraciones visuales se justifica hacer una evaluación oftalmológica rápida. Como la presión intracraneal puede permanecer elevada por semanas después de la suspensión de la administración del medicamento, los pacientes deben estar bajo monitoreo hasta que se estabilicen. Debe evitarse la administración concomitante de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



isotretinoína con doxiciclina porque también se sabe que la isotretinoína causa hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebri).

Se han informado de casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la doxiciclina, con una gravedad que ha oscilado desde leve hasta potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea a continuación de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, y la severidad puede variar de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que alteran la flora normal del colon favorece el crecimiento de *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las hipertoxinas que producen cadenas de *Clostridium difficile* causan incremento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria ya que se ha reportado que CDAD puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

El uso de antibióticos puede en ocasiones dar lugar al crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, como los hongos. Es esencial observar constantemente al paciente. Si aparece un organismo resistente, se deberá suspender el antibiótico e instaurar la terapia adecuada.

Se han informado casos de esofagitis y ulceración esofágica en pacientes que reciben fármacos de la familia de las tetraciclinas en presentaciones de cápsula y tableta, incluida la doxiciclina. La mayoría de estos pacientes tomaron medicamentos antes de dormir.

La reacción anti-anabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento del BUN. Los estudios realizados hasta la fecha indican que este efecto anti-anabólico no se presenta con el uso de doxiciclina en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Se han informado unos pocos casos de anomalía de la función hepática causados por la administración oral y parenteral de tetraciclinas, incluida la doxiciclina.

En terapias de largo plazo, se deben realizar exámenes periódicos de laboratorio de los sistemas orgánicos, incluyendo el hematopoyético, renal y hepático.

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción exagerada de quemadura solar en algunos individuos que toman tetraciclinas, incluida la doxiciclina

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los pacientes que quieran exponerse a la luz solar directa o luz ultravioleta, deben ser advertidos que esta reacción puede ocurrir con medicamentos de tetraciclina y el tratamiento debe ser discontinuado a la primera evidencia de eritema en la piel.

Cuando se tratan enfermedades venéreas y se sospeche de la coexistencia de sífilis, se deben realizar procedimientos de diagnóstico adecuado, incluyendo los exámenes en campo oscuro. En todos los casos pertinentes, se deben hacer exámenes serológicos mensuales por lo menos por 4 meses.

Las infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos del grupo A deben ser tratadas durante por lo menos 10 días.

Información para los pacientes

Todos los pacientes que toman doxiciclina deben ser advertidos de:

- Evitar el exceso de luz solar o luz ultravioleta artificial mientras reciben doxiciclina y discontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. erupción en piel, etc.). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado.
- Beber muchos líquidos para disminuir el riesgo de irritación esofágica y ulceraciones.
- La absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto.
- El uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal.

ADVERTENCIAS: Se han informado unos pocos casos de anomalías de la función hepática y renal. Durante el periodo de formación de los dientes (última mitad del embarazo, primera y segunda infancia hasta la edad de 8 años). Administrar el medicamento con suficiente cantidad de agua a fin de evitar la formación de ulceración esofágica. Evitar exceso de luz solar o ultravioleta artificial, discontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. Erupción en piel). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado. La absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto. El uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal. Se puede presentar hipertensión intracraneal benigna.

Han sido reportados Reacciones graves en la piel. Debe evitarse la administración concomitante con isotretinoína.

Se ha informado de casos de colitis pseudomembranosa.

El uso de antibióticos puede ocasionar crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, como los hongos.

Se han informado casos de esofagitis y ulceración esofágica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En terapias de largo plazo, se deben realizar exámenes periódicos de laboratorio de los sistemas orgánicos.

No se debe usar en pacientes embarazadas a menos que, a juicio del médico, el beneficio potencial supere al riesgo.

Deberá evitarse el uso de la doxiciclina en madres lactantes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar como solicita el interesado en las modificaciones en:

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

Nueva dosificación y grupo etario

Posología y método de administración

Dosificación

Se debe recordar que la dosis usual y la frecuencia de administración de la doxiciclina son diferentes a las de la mayoría de las tetraciclinas. Si se excede la dosis recomendada se puede causar un aumento de la incidencia de efectos secundarios. La terapia se debe continuar por lo menos durante 24 a 48 horas después de la desaparición de los síntomas y la fiebre. Cuando se usa en infecciones por estreptococos, se debe continuar la terapia durante 10 días a fin de evitar la aparición de fiebre reumática o glomerulonefritis.

La dosis usual de doxiciclina en adultos es de 200 mg en el primer día de tratamiento (administrados en dosis única o como 100 mg cada 12 horas) seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/día (administrado en una dosis única, o 50 mg cada 12 horas). En el manejo de infecciones más graves (sobre todo las infecciones crónicas del tracto urinario), se deben dar 200 mg al día durante todo el periodo de tratamiento.

En niños mayores de 8 años de edad: El esquema recomendado de dosificación en niños que pesen 45 kg o menos es de 4,4 mg/kg de peso corporal (dado en una sola dosis diaria o en dos dosis divididas en el primer día de tratamiento), seguido de 2,2 mg/kg de peso corporal (dado en dosis única diaria o dividido en dos dosis), en los días siguientes. En infecciones más graves se pueden usar hasta 4,4 mg/kg de peso corporal. En niños que pesen más de 45 kg se debe usar la dosis usual del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las fiebres recurrentes transmitidas por garrapatas y piojos y la tifoidea transmitida por piojos han sido tratadas exitosamente con dosis única oral de 100 o 200 mg, según la gravedad. Como alternativa, a fin de reducir el riesgo de persistencia o recaída de la fiebre recurrente transmitida por garrapatas, se recomienda dar doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante siete días.

Etapas incipientes de la enfermedad de Lyme (1 y 2): Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 14-60 días, conforme a los signos, síntomas y respuesta clínica.

Infección uretral endocervical o rectal no complicada en adultos causada por Chlamydia trachomatis: 100 mg, por vía oral, dos veces al día por siete días.

Orquiepididimitis aguda causada por C. trachomatis o N. gonorrhoeae: Ceftriaxona 250 mg IM u otra cefalosporina adecuada en dosis única, más doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días.

Uretritis no gonocócica (NGU) causada por Chlamydia trachomatis o Ureaplasma urealyticum: 100 mg, por vía oral, dos veces al día durante por lo menos siete días.

Linfogranuloma venéreo causado por Chlamydia trachomatis: Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante mínimo 21 días.

Infecciones gonocócicas no complicadas (del cérvix, el recto o la uretra) en donde los gonococos siguen siendo completamente sensibles: Se recomienda doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día por siete días, más tratamiento conjunto con una cefalosporina o quinolona apropiada, como la siguiente: Cefixima 400 mg por vía oral en dosis única o Ceftriaxona 125 mg por vía intramuscular (IM) en dosis única o Ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única u Ofloxacina 400 mg por vía oral en una dosis única.

Infecciones gonocócicas no complicadas de la faringe, donde el gonococo permanece completamente sensible: Se recomienda doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día por siete días, más tratamiento conjunto con una cefalosporina o quinolona apropiadas, como las siguientes: Ceftriaxone 125 mg IM en dosis única o Ciprofloxacina 500 mg por vía oral en dosis única u Ofloxacina 400 mg por vía oral en dosis única.

Sífilis primaria y secundaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis primaria o secundaria se pueden tratar con el siguiente régimen: Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas, como alternativa a la terapia con penicilina.

Sífilis latente y terciaria: Las pacientes no embarazadas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis latente o terciaria se pueden tratar con el siguiente régimen: Doxiciclina

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



100 mg por vía oral dos veces al día durante dos semanas, como alternativa a la terapia con penicilina si se sabe que la duración de la infección es menor de un año. De lo contrario, se deberá administrar la doxiciclina durante cuatro semanas.

Enfermedad pélvica inflamatoria aguda (EPI):

Paciente hospitalizada – Doxiciclina 100 mg cada 12 horas, más cefoxitin 2 g IV cada seis horas o cefotetan 2 g IV cada 12 horas durante por lo menos cuatro días y por lo menos 24 a 48 horas después de que el paciente muestra mejoría. Entonces se continúa la doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día hasta completar 14 días de terapia total.

Paciente ambulatoria – Doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante 14 días como terapia adjunta con Ceftriaxona 250 mg IM una vez o Cefoxitin 2 g IM, más probenecid 1 g por vía oral en dosis única al mismo tiempo una vez, u otra cefalosporina parenteral de tercera generación (p.ej., ceftizoxime o cefotaxime).

Acné vulgar: 50-100 mg al día hasta por 12 semanas.

Para el tratamiento de la malaria por falciparum resistente a la cloroquina: 200 mg al día durante por lo menos siete días. Debido a la posible gravedad de la infección, siempre deberá darse un esquizonticida como la quinina en conjunto con la doxiciclina.

Para el tratamiento de la leptospirosis: 100 mg por vía oral dos veces al día durante siete días.

Ántrax por inhalación (posterior a la exposición):

ADULTOS: 100 mg de doxiciclina, por vía oral, dos veces al día durante 60 días.

NIÑOS: con peso menor de 45 kg: 2,2 mg/kg de peso corporal, por vía oral, dos veces al día durante 60 días. Los niños que pesen 45 kg o más deben recibir la dosis del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).

Fiebre manchada de las Montañas Rocosas:

Doxiciclina es el tratamiento de primera línea para adultos y niños de todas las edades. ADULTOS: 100 mg de doxiciclina cada 12 horas.

NIÑOS: con peso menor de 45 kg: 2,2 mg/kg de peso corporal, dos veces al día. Los niños que pesen 45 kg o más deben recibir la dosis del adulto (véase la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso: Uso en niños).



Los pacientes deben ser tratados por al menos 3 días después de que ceda la fiebre y hasta tener evidencia de mejora clínica. La duración mínima del tratamiento es de 5-7 días.

Los estudios a la fecha han indicado que la administración de doxiciclina en las dosis usuales recomendadas no lleva a una acumulación excesiva del antibiótico en pacientes con insuficiencia renal.

Administración

Se recomienda la administración de cantidades adecuadas de líquido con las tabletas de los fármacos de la familia de las tetraciclinas con el fin de reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica.

Si se presenta irritación gástrica, se recomienda dar la doxiciclina con alimentos o con leche. Los estudios indican que la absorción de la doxiciclina no resulta marcadamente influenciada por la ingestión simultánea de alimento o leche.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Uso en niños

Como con otras tetraciclinas, doxiciclina forma un complejo estable con calcio en cualquier tejido formador de hueso. Se ha observado una disminución en la tasa de crecimiento del peroné en recién nacidos prematuros a los que se les dio tetraciclina oral en dosis de 25 mg/kg cada seis horas. Se demostró que esta reacción era reversible al suspender el fármaco.

El uso de fármacos de la familia de las tetraciclinas durante el desarrollo de los dientes (última mitad del embarazo; primera y segunda infancias hasta la edad de 8 años) puede causar manchado permanente de los dientes (amarillo-gris-marrón). Esta reacción adversa es más frecuente durante el uso prolongado de los fármacos pero ha sido observada luego de cursos repetidos de corta duración. También se ha informado de hipoplasia del esmalte. Use doxiciclina en pacientes pediátricos de 8 años de edad o menos sólo cuando se espera que los beneficios potenciales superen a los riesgos en condiciones graves o potencialmente mortales (por ejemplo, el ántrax, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas), en particular cuando no existen terapias alternativas.

General

Reacciones graves en la piel, tales como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción adversa al

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) han sido reportados en pacientes tratados con doxiciclina (ver sección 4.8. Efectos indeseables). Si se producen reacciones graves en la piel, doxiciclina debe suspenderse de inmediato y debe ser iniciada la terapia apropiada.

La administración de tetraciclinas, incluida la doxiciclina, se ha asociado con la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), la cual generalmente se presenta de manera transitoria, aunque se han informado casos de pérdida visual permanente secundaria a la hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri), asociada a estos medicamentos. En caso de presentarse alteraciones visuales se justifica hacer una evaluación oftalmológica rápida. Como la presión intracraneal puede permanecer elevada por semanas después de la suspensión de la administración del medicamento, los pacientes deben estar bajo monitoreo hasta que se estabilicen. Debe evitarse la administración concomitante de isotretinoína con doxiciclina porque también se sabe que la isotretinoína causa hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebri).

Se han informado de casos de colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, incluida la doxiciclina, con una gravedad que ha oscilado desde leve hasta potencialmente mortal. Es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presentan diarrea a continuación de la administración de agentes antibacterianos.

Se ha reportado diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de la mayoría de los agentes antibacterianos, incluyendo doxiciclina, y la severidad puede variar de diarrea moderada a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos que alteran la flora normal del colon favorece el crecimiento de *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las hipertoxinas que producen cadenas de *Clostridium difficile* causan incremento de la morbilidad y mortalidad ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Una historia médica cuidadosa es necesaria ya que se ha reportado que CDAD puede ocurrir después de más de dos meses de la administración de los agentes antibacterianos.

El uso de antibióticos puede en ocasiones dar lugar al crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, como los hongos. Es esencial observar constantemente al paciente. Si aparece un organismo resistente, se deberá suspender el antibiótico e instaurar la terapia adecuada.

Se han informado casos de esofagitis y ulceración esofágica en pacientes que reciben fármacos de la familia de las tetraciclinas en presentaciones de cápsula y tableta, incluida la doxiciclina. La mayoría de estos pacientes tomaron medicamentos antes de dormir.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La reacción anti-anabólica de las tetraciclinas puede causar un aumento del BUN. Los estudios realizados hasta la fecha indican que este efecto anti-anabólico no se presenta con el uso de doxiciclina en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Se han informado unos pocos casos de anomalía de la función hepática causados por la administración oral y parenteral de tetraciclinas, incluida la doxiciclina.

En terapias de largo plazo, se deben realizar exámenes periódicos de laboratorio de los sistemas orgánicos, incluyendo el hematopoyético, renal y hepático.

Se ha observado fotosensibilidad manifestada por una reacción exagerada de quemadura solar en algunos individuos que toman tetraciclinas, incluida la doxiciclina

Los pacientes que quieran exponerse a la luz solar directa o luz ultravioleta, deben ser advertidos que esta reacción puede ocurrir con medicamentos de tetraciclina y el tratamiento debe ser discontinuado a la primera evidencia de eritema en la piel.

Cuando se tratan enfermedades venéreas y se sospeche de la coexistencia de sífilis, se deben realizar procedimientos de diagnóstico adecuado, incluyendo los exámenes en campo oscuro. En todos los casos pertinentes, se deben hacer exámenes serológicos mensuales por lo menos por 4 meses.

Las infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos del grupo A deben ser tratadas durante por lo menos 10 días.

Información para los pacientes

Todos los pacientes que toman doxiciclina deben ser advertidos de:

- Evitar el exceso de luz solar o luz ultravioleta artificial mientras reciben doxiciclina y discontinuar la terapia si ocurre fototoxicidad (ej. erupción en piel, etc.). El uso de protectores o bloqueadores solares debe ser considerado.
- Beber muchos líquidos para disminuir el riesgo de irritación esofágica y ulceraciones.
- La absorción de tetraciclinas disminuye cuando se toma subsalicilato de bismuto.
- El uso de doxiciclina puede incrementar la incidencia de candidiasis vaginal.

Con respecto a la información para prescribir la Sala recomienda al interesado gestionar el trámite a la Sala correspondiente dado que incluye información en el apartado de indicaciones, para el cual no solicitó aprobación.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Así mismo, la Sala le recuerda al interesado que no se aceptan resúmenes de contraindicaciones y advertencias, si éstas no caben en la etiqueta de la caja, debe anexarse un inserto y remitir al usuario para su consulta.

3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales

3.1.12.1 XIAFLEX ® (colagenasa de Clostridium histolyticum)

Radicado : 20211099712
Fecha : 21/05/2021
Interesado : IMED ORPHAN

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Xiaflex ® (colagenasa de Clostridium histolyticum) en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento Xiaflex ® (colagenasa de Clostridium histolyticum), teniendo en cuenta que:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias.
2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”*
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que *“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la*

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles” y “Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”

4. El medicamento Xiaflex ® (colagenasa de Clostridium histolyticum), la Sala encuentra que:

- El principio activo colagenasa se encuentra en normas como debridante y en forma farmacéutica de ungüento para uso tópico.
- La solicitud como vital no disponible para las indicaciones “...tratamiento mínimamente invasivo de la enfermedad de Peyronie y enfermedad de Dupuytren en fase estable, enzima proteolítica que degrada el colágeno de tipo I y III que se encuentra en las placas” corresponde a una nueva forma farmacéutica, con nueva forma de administración y nuevas indicaciones que requieren de información clínica que sustente utilidad del producto; por tanto, antes de solicitar la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, debe surtir el trámite correspondiente para la inclusión en una norma farmacológica adicional.

3.1.12.2 OXERVATE ® (cenegermina)

Radicado : 20211099779
Fecha : 21/05/2021
Interesado : IMED ORPHAN

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Oxervate ® (cenegermina) en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, ha revisado la información allegada por el titular y la disponible en el Invima sobre el medicamento Oxervate ® (cenegermina), teniendo en cuenta para el análisis:

1. Que el Acuerdo 003 de 2017 por el cual se establece la composición y funciones de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA que en el artículo 17 dentro de las funciones de la Sala Especializada de Medicamentos, estipula en su numeral 17.4, emitir concepto técnico para la inclusión de un medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles, de acuerdo con las disposiciones sanitarias

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



2. El Decreto 481/2004 que en su artículo 3 estipula que *“La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas”*
3. El Decreto 2498 de 2018 determinó la permanencia del reglamento técnico en materia de medicamentos vitales no disponibles en el país, especificando entre sus consideraciones que *“en cumplimiento de la precitada norma, se efectuó la revisión del reglamento técnico contenido en el Decreto 481 de 2004, que dicta normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país, y regula los procesos, requisitos e incentivos para la investigación, desarrollo, producción, importación y comercialización de bienes esenciales, como son los medicamentos vitales no disponibles”* y *“Que tales requisitos sanitarios son exigibles a los fabricantes, importadores y comercializadores para que garanticen la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos vitales no disponibles en el país”*
4. Los antecedentes del medicamento Oxervate® (cenegermina) incluyen:
 - No se encuentra incluido en las Normas farmacológicas
 - El principio activo: cenegermina tiene como indicación el tratamiento de la queratitis neurotrófica moderada (defecto epitelial persistente) o grave (úlceras corneal) en adultos.

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, considera que no cumplen con los criterios del Decreto 481/2004 por lo tanto no se recomienda ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 TRIMEBUTINA MALEATO

Expediente : 19928181

Radicado : 2017029332

Fecha : 03/03/2017

Interesado : Ricardo Andrés Dorado Hurtado/ Grupo de Registros Sanitarios

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta de liberación prolongada contiene Trimebutina maleato 300,00000 mg

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, dosificación, interacciones, reacciones adversas) del producto de la solicitud (Trimebutina maleato 300 mg), ya que, no existe concepto de sala para esta concentración y forma farmacéutica.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo TRIMEBUTINA MALEATO, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada capsula dura contiene 200 mg de trimebutina maleato

Cada tableta contiene 300 mg de trimebutina maleato

Cada tableta contiene 200 mg de trimebutina maleato

Cada tableta contiene 100 mg de trimebutina maleato

Cada tableta de liberación prolongada contiene 100 mg de trimebutina maleato

FORMA FARMACÉUTICA:

Capsula

Tableta

Tableta de liberación prolongada

INDICACIONES

Antiespasmódico. Síndrome de intestino irritable, trastornos digestivos funcionales, meteorismo, estreñimiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la trimebutina, embarazo y lactancia

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La respuesta sintomática al tratamiento con Trimebutina no excluye la existencia de un proceso orgánico específico causante de las alteraciones de la motilidad del tubo digestivo, tales como infecciones intestinales agudas o crónicas, parasitosis, diverticulosis, neoplasias, etc.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





No se dispone de datos suficientes para recomendar su uso por períodos mayores a 1 mes.

Geriatría: Dado que pueden presentarse funciones fisiológicas disminuidas, se recomienda precaución, por ejemplo, reducción de dosis.

Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de glaucoma o retención urinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

RESERVADO PARA ADULTOS.

La dosis habitual es de 300 mg al día.

Excepcionalmente, la dosis puede aumentarse hasta 600 mg por día.

El tratamiento debe ser de corta duración.

INTERACCIONES:

La administración concurrente con fármacos antiácidos alcalinos puede interferir con el efecto terapéutico de Trimebutina. En estos casos se aconseja administrar los fármacos alcalinos al menos 3 horas luego de la ingesta de Trimebutina. Estudios en animales demostraron un aumento del efecto de medicamentos curarizantes.

REACCIONES ADVERSAS:

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y los datos comunicados desde su comercialización.

Según el sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran a continuación en orden de frecuencia utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1000$); muy raro ($< 1 / 10000$); frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad (prurito, urticaria, angioedema y excepcionalmente shock anafiláctico)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta IVU. 20 DE 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Poco frecuentes: erupción

Frecuencia no conocida: erupción maculopapular generalizada, eritema, reacciones eccematiformes y reacciones cutáneas excepcionalmente graves, incluidos casos de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), eritema multiforme, erupción febril farmacológica.

OTROS EFECTOS ADVERSOS:

Sequedad de boca, diarrea, dispepsia, náusea y constipación que afectan al 3.1% de los pacientes. Sobre el sistema nervioso central se han descrito somnolencia, fatiga y mareos en el 3.3% de los pacientes.

Otros efectos adversos varios, reportados ocasionalmente, han sido problemas menstruales, mastodinia, retención de orina y ligera sordera

CONDICION DE VENTA:

Con formula facultativa

Norma farmacológica 8.1.5.0.N10

3.1.13.2 CITICOLINA

Expediente : 19975792

Radicado : 2017071321

Fecha : 22/05/2017

Interesado : LABORATORIOS INCOBRA S.A

Composición:

Cada tableta contiene citicolina sódica 522,5 mg (equivalente a de citicolina base) 500 mg

Forma farmacéutica: Tableta

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

PRINCIPIO ACTIVO: CITICOLINA

COMPOSICIÓN:

Tabletas recubiertas x 250 mg de Citicolina base

Comprimidos o tabletas recubiertas x 500 mg de Citicolina base

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Solución oral 100mg /ml de Citicolina base

Solución oral 1000mg/10ml de Citicolina base

Solución inyectable x 500mg/ 2ml de Citicolina base

Solución inyectable x 500mg/4ml de Citicolina base

Solución inyectable x 1000 mg/4 ml de Citicolina base

FORMA FARMACEUTICA: Tabletas, comprimidos, solución oral y solución inyectable

INDICACIONES: Coadyuvante en el manejo de las afecciones degenerativas cerebrales determinadas por la edad.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a Citicolina o a alguno de los excipientes. Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Embarazo y lactancia.

Puede contener rojo Ponceau 4R, por lo que puede provocar reacciones de tipo alérgico. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede contener Sorbitol como excipiente, por eso, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Citicolina contiene parahidroxibenzoatos en forma de ésteres de propilo y de metilo, por lo que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Cuando se utiliza la vía intravenosa la administración debe ser lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis).

Cuando se administra en perfusión intravenosa por goteo, el ritmo de perfusión debe ser de 40 a 60 gotas/minuto.

En caso de hemorragia intracraneal persistente se recomienda no sobrepasar la dosis de 1000 mg de citicolina al día, en administración intravenosa muy lenta (30 gotas/minuto).

DOSIFICACION: Adultos: La dosis recomendada es de 500 a 2000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ancianos: Citicolina no requiere ningún ajuste de dosificación específico para este grupo de edad.

Población pediátrica: La experiencia en niños es limitada, por lo que sólo debería administrarse en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo.

Para la presentación inyectable:

La forma inyectable puede administrarse por vía intramuscular, vía intravenosa lenta (3 a 5 minutos, dependiendo de la dosis) o en perfusión intravenosa por goteo.

REACCIONES ADVERSAS:

Trastornos psiquiátricos: Alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, Vértigo, inquietud y excitabilidad transitoria.

Trastornos vasculares: Hipertensión arterial, ocasionalmente, puede ejercer un discreto efecto hipotensor pasajero.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea ocasional

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Rubor, urticaria, exantemas, púrpura

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Escalofríos, edema

INTERACCIONES: Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan centrofenoxina o meclofenoxato.

CONDICION DE VENTA: Con fórmula médica

VIA DE ADMINISTRACION:

Oral (Tabletas, comprimidos y solución oral)

Intravenosa. (Presentación inyectable)

Intramuscular. (Presentación inyectable)

NORMA FARMACOLÓGICA: 19.18.0.0.N30

3.1.13.3 CEFTIBUTENO

Expediente : 20190179

Radicado : 20201184977

Fecha : 09/10/2020

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Interesado : FARMA DE COLOMBIA S.A.S

Composición:

Cada capsula dura contiene ceftibuteno dihidrato compactado equivalente a ceftibuteno base 400mg

Forma farmacéutica: cápsulas duras

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emite la presente unificación que aplica para el principio activo Ceftibuteno en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACION:

Tabletas o comprimidos de 200 mg;

Tabletas, cápsulas duras o comprimidos de 400 mg

Polvo para reconstituir a suspensión oral 36 mg/ml (180 mg / 5ml).

FORMA FARMACEUTICA: Tabletas, comprimidos, cápsulas duras, polvo para reconstituir a suspensión oral.

INDICACIONES:

Alternativo en el tratamiento de infecciones respiratorias, sinusitis en adultos e infecciones urinarias producidas por gérmenes sensibles al ceftibuteno cuando ha fallado el tratamiento de primera línea.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a las cefalosporinas o cualquier componente de este medicamento. Embarazo y lactancia. Niños menores de seis meses de edad.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

PRECAUCIONES: La dosis de Ceftibuteno puede requerir un ajuste en pacientes con insuficiencia renal marcada como también en pacientes sometidos a diálisis. Ceftibuteno es rápidamente eliminado en el proceso de diálisis. Los pacientes de diálisis deben ser monitoreados cuidadosamente, y la administración de Ceftibuteno debe ocurrir inmediatamente después de la diálisis.

Ceftibuteno debe prescribirse con precaución en individuos con historia de enfermedad gastrointestinal complicada, particularmente colitis crónica.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los antibióticos tipo cefalosporina deben administrarse con extrema precaución en pacientes con alergia conocida o sospechada a las penicilinas. Aproximadamente el 5% de los pacientes con alergia a la penicilina documentada experimentan reactividad cruzada a los antibióticos tipo cefalosporina. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad aguda serias (anafilaxis) en individuos que reciben tanto penicilinas como cefalosporinas y también se sabe que ocurre hiperreactividad cruzada con anafilaxis. Si ocurre una reacción alérgica al Ceftibuteno, suspenda su uso y administre la terapia apropiada. La anafilaxis seria requiere un tratamiento de urgencia apropiado como se indica clínicamente. Durante la terapia con Ceftibuteno y otros antibióticos de amplio espectro, la alteración de la flora intestinal puede resultar en diarrea asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa debido a la toxina del *Clostridium difficile*. Los pacientes pueden experimentar diarrea moderada a severa o que amenaza la vida, con o sin deshidratación, ya sea durante o después del tratamiento con el antibiótico asociado. Es importante considerar este diagnóstico en cualquier paciente que se observe tenga diarrea persistente mientras que toma Ceftibuteno o cualquier antibiótico de amplio espectro.

Uso Pediátrico: La seguridad y eficacia de Ceftibuteno en infantes menores de seis meses de edad aún no han sido establecidas.

Embarazo y Lactancia: No existen estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas o durante trabajo de parto y parto. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta humana, la administración de Ceftibuteno durante dichas situaciones clínicas debe sopesarse en términos de riesgo y beneficio potenciales tanto para la madre como para el feto. Ceftibuteno no ha sido detectado en la leche de madres lactantes.

ADVERTENCIAS: La dosis de Ceftibuteno puede requerir un ajuste en pacientes con insuficiencia renal marcada como también en pacientes sometidos a diálisis. Debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechada a las penicilinas y en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal complicada, particularmente colitis crónica.

DOSIFICACION:

Dosificación y Grupo Etario: Al igual que con otros antibióticos orales, la duración del tratamiento varía generalmente de cinco a diez días. Para el tratamiento de infecciones por *Streptococcus pyogenes*, se debe administrar una dosis terapéutica de Ceftibuteno durante al menos 10 días.

Adultos: La dosis recomendada de Ceftibuteno es de 400 mg diarios. Este puede administrarse en dosis de 400 mg una vez al día para el tratamiento en las siguientes indicaciones: sinusitis bacteriana aguda, bronquitis aguda, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica e infecciones urinarias complicadas o no complicadas. Para el

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad en pacientes en quienes la terapia oral es apropiada, la dosis recomendada es de 200 mg cada 12 horas.

Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal: La farmacocinética del Ceftibuteno no es afectada lo suficiente para requerir la modificación de la dosis, a menos que los valores de depuración de creatinina sean inferiores a 50 mL/min. Los criterios para la modificación de la dosis en estos pacientes se proporcionan en la siguiente tabla.

Depuración de Creatinina mL/min	≥ 50	30-49	5-29
Dosis de Ceftibuteno por 24 horas	400 mg	200 mg	100 mg

Si se prefiere la alteración de la frecuencia de la dosis, una dosis de 400 mg de Ceftibuteno puede administrarse cada 48 horas (cada 2 días) a un paciente con una depuración de creatinina de 30-49 mL/min y cada 96 horas (cada 4 días) si la creatinina es 5-29 mL/min.

En pacientes que reciben hemodiálisis dos o tres veces por semana, una dosis única de 400 mg de Ceftibuteno puede administrarse al final de cada sesión de hemodiálisis.

Pacientes Geriátricos: Las recomendaciones de dosificación para adultos usual pueden seguirse para los pacientes en este grupo de edad.

Niños: La dosis recomendada es de 9 mg/kg/día (máximo 400 mg diarios) de la suspensión oral. La suspensión debe agitarse bien antes de medir la dosis. Esto se puede administrar como una dosis diaria única.

Para el tratamiento de la enteritis bacteriana aguda en niños, la dosis diaria total puede administrarse en dos dosis divididas de 4,5 mg/kg cada 12 horas.

Los niños que pesen más de 45 kg o mayores de 10 años pueden recibir la dosis de adultos recomendada.

Ceftibuteno suspensión o polvo oral puede tomarse aproximadamente una o dos horas antes o después de las comidas.

REACCIONES ADVERSAS:

En estudios clínicos en aproximadamente 3000 pacientes, Ceftibuteno fue generalmente seguro y bien tolerado con la mayoría de los efectos adversos observados siendo moderados y transitorios en naturaleza y raros a muy raros en frecuencia. La mayoría de los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron náuseas, (3%) diarrea (3%), y dolor de cabeza (2%).

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos adversos reportados raramente incluyeron dispepsia, gastritis, vómito, dolor abdominal, mareo y trastornos tipo enfermedad del suero. Muy rara vez, el crecimiento de *Clostridium difficile* en asociación con diarrea moderada a severa fue reportado en pacientes adultos; no se requirió hospitalización. Convulsiones también se reportaron muy rara vez.

La mayoría de los efectos adversos respondieron al tratamiento sintomático o cesaron después de la interrupción de la terapia con Ceftibuteno.

Las anomalías de laboratorio clínico incluyendo disminuciones de hemoglobina, leucopenia, eosinofilia y trombocitosis se reportaron muy rara vez. También se reportaron muy rara vez las elevaciones transitorias en AST (SGOT), ALT (SGPT) y LDH. Raramente, estas fueron consideradas como posiblemente asociadas a la terapia con Ceftibuteno.

Efectos adversos y pruebas de laboratorio alteradas asociadas con la clase de antibiótico cefalosporina también han sido reportados después de la comercialización de Ceftibuteno: Infecciones e infestaciones: Sobreinfección. Trastornos del sistema inmunitario: Reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxis, broncoespasmo, disnea, erupción cutánea, urticaria, reacción de fotosensibilidad, prurito, edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica. Trastornos gastrointestinales: Diarrea severa, colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa. Resultados de prueba de laboratorio anormales: Trastornos sanguíneos y linfáticos: tiempo de protrombina/INR prolongado.

Anemia aplásica, anemia hemolítica, hemorragia, disfunción renal, nefropatía tóxica, bilirrubina elevada, prueba de Coombs directa positiva, glucosuria, cetonuria, pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis se han reportado con la clase de antibiótico cefalosporina, y pueden ocurrir potencialmente con Ceftibuteno.

INTERACCIONES:

Se han realizado estudios de interacción farmacológica con Ceftibuteno y con cada uno de los siguientes medicamentos: Altas dosis de Antiácidos de Hidróxido de aluminio-magnesio, ranitidina y dosis única de teofilina intravenosa. Ninguna interacción farmacológica significativa ocurrió. No se conoce el efecto de Ceftibuteno en los niveles plasmáticos o la farmacocinética de la teofilina administrada por vía oral. Las cefalosporinas, incluyendo el ceftibuten, rara vez pueden afectar la actividad de la protrombina que conlleve a un tiempo de protrombina prolongado, especialmente en pacientes previamente estabilizados en terapia anticoagulante oral. El tiempo de protrombina debe monitorearse en pacientes en riesgo y se debe administrar vitamina K exógena según lo indicado.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

Código ATC J01DD14

Norma farmacológica 4.1.1.1.N10: Polvo para reconstituir 36mg / ml (180mg / 5ml)

3.1.13.4 OXIBUTININA

Expediente : 19930572

Radicado : 2017018835

Fecha : 14/02/2017

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

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

Concentración:

Cada tableta contiene 5 mg de Oxibutinina Cloruro

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tratamiento sintomático en pacientes con vejiga hiperactiva con incontinencia de urgencia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la oxibutinina o a alguno de los excipientes.
- Riesgo de retención urinaria vinculado a trastornos uretro-prostáticos
- Megacolon tóxico
- Obstrucción gastrointestinal que incluye estenosis pilórica, íleo paralítico y atonía intestinal.
- Colitis ulcerosa grave
- Miastenia gravis
- Glaucoma de ángulo cerrado o cámara anterior poco profunda.
- Este producto contiene lactosa. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones:

Los comprimidos de clorhidrato de oxibutinina deben utilizarse con precaución en ancianos y niños que pueden ser más sensibles a los efectos del producto y en pacientes con neuropatía autónoma (como los que padecen la enfermedad de Parkinson), grave trastornos de la motilidad gastrointestinal, insuficiencia hepática o renal.

Los anticolinérgicos deben usarse con precaución en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de

deterioro cognitivo.

Trastornos gastrointestinales: los medicamentos anticolinérgicos pueden disminuir la motilidad gastrointestinal y deben usarse con precaución en pacientes con trastornos gastrointestinales obstructivos, atonía intestinal y colitis ulcerosa.

La oxibutinina puede agravar la taquicardia (y por lo tanto, debe tenerse precaución en caso de hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, enfermedad coronaria, hipertensión), trastornos cognitivos y síntomas de hipertrofia prostática.

Efectos anticolinérgicos a nivel del sistema nervioso central (SNC) (p. Ej., Alucinaciones, agitación,

confusión, somnolencia); monitoreo recomendado especialmente en

los primeros meses después de iniciar la terapia o aumentar la dosis; se debe considerar discontinuar la terapia o reducir la dosis si se desarrollan efectos anticolinérgicos sobre el SNC.

Dado que la oxibutinina puede causar glaucoma de ángulo estrecho, se debe advertir a los pacientes que se comuniquen con un médico de inmediato si notan una pérdida repentina de agudeza visual o dolor ocular.

La oxibutinina puede reducir las secreciones salivales que pueden provocar caries dentales,

periodontosis o candidiasis oral. Por lo tanto, se recomiendan chequeos dentales regulares durante el tratamiento a largo plazo.

Los medicamentos anticolinérgicos deben usarse con precaución en pacientes que tienen hernia hiatal / reflujo gastroesofágico y/o que estén tomando al mismo tiempo medicamentos (como bisfosfonatos) que pueden causar o agravar la esofagitis.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando se usa oxibutinina en altas temperaturas ambientales, esto puede causar postración térmica debido a la disminución de la sudoración.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis

Adultos

La dosis inicial es de 2,5 mg tres veces al día; se aumentará, si es necesario, hasta la dosis mínima eficaz que permita obtener una respuesta clínica satisfactoria.

La dosis habitual es de 5 mg dos o tres veces al día y la dosis máxima es de 5 mg cuatro veces al día.

Población pediátrica

Niños mayores de 5 años:

La dosis inicial es de 2,5 mg dos veces al día y se aumentará individualmente hasta la dosis mínima eficaz para lograr una respuesta clínica satisfactoria.

La dosis recomendada es de 0,3-0,4 mg / kg de peso corporal por día; la dosis máxima se especifica en la siguiente tabla:

Edad	Posología
5 a 9 años	2,5 mg, tres veces al día
9 a 12 años	5 mg, dos veces al día
12 años y más	5 mg, tres veces al día

Niños menores de 5 años:

No se recomienda el uso de este medicamento.

Pacientes de edad avanzada

En ancianos, la semivida de eliminación puede aumentar; por tanto, la dosis inicial es de 2,5 mg dos veces al día; puede aumentarse, si es necesario, hasta la dosis mínima eficaz que permita obtener una respuesta clínica satisfactoria.

Advertencias y Precauciones:

Dosificación y Grupo Etario:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía de Administración: Oral

Interacciones con otros medicamentos:

Interacciones farmacológicas: El uso concomitante de oxibutinina con otros fármacos anticolinérgicos u otros agentes que compiten con el metabolismo enzimático a través del CYP3A4 puede potenciar los efectos anticolinérgicos, aumentando la frecuencia o severidad de la sequedad de boca, estreñimiento y somnolencia.

Los agentes anticolinérgicos podrían, potencialmente, afectar la absorción de algunos fármacos administrados concomitantemente mediante la reducción de la motilidad gastrointestinal.

Oxibutinina, como agente anticolinérgico, puede antagonizar el efecto de terapias procinéticas.

Oxibutinina se metaboliza vía isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Las concentraciones medias del clorhidrato de oxibutinina fueron aproximadamente dos veces mayores cuando se administró Uropran junto con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4.

Otros inhibidores del sistema enzimático P4503A4 del citocromo tales como agentes antimicóticos (ej.: ketoconazol y fluconazol) o antibióticos macrólidos (ej.: eritromicina) podrían alterar la farmacocinética de oxibutinina. No se conoce la relevancia clínica de esta interacción potencial. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con tales fármacos.

La actividad anticolinérgica de oxibutinina aumenta cuando se usa junto con otros fármacos anticolinérgicos o con fármacos con actividad anticolinérgica tales como amantadina y otros fármacos anticolinérgicos para el tratamiento del parkinson (ej.: biperideno, levodopa), antihistamínicos, antipsicóticos (ej. fenotiazinas, tirofenonas, clozapina), quinidina, antidepresivos tricíclicos, atropina, digitálicos y compuestos antiespasmódicos relacionados con la atropina y dipiridamol. Se debe tener precaución cuando se administre concomitantemente con tales fármacos.

Los agentes anticolinérgicos pueden disminuir el efecto de los procinéticos. Sin embargo, la interacción entre los procinéticos y oxibutinina no ha sido estudiada.

El uso concomitante de oxibutinina con inhibidores de la colinesterasa podrían reducir la eficacia del inhibidor de colinesterasa.

Debe informarse a los pacientes que el alcohol puede aumentar la somnolencia.

Reacciones adversas:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Reacciones adversas: Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($>1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($>1/1.000$, $< 1/100$); raras ($>1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.

Frecuentes: diarrea, vómitos, disgeusia, flatulencia.

Poco frecuentes: molestias abdominales, anorexia, disminución del apetito, disfagia.

Frecuencia no conocida: reflujo gastroesofágico, gastritis, pseudoobstrucción en pacientes de riesgo (en pacientes de edad avanzada o pacientes con estreñimiento y en tratamiento con otros medicamentos que disminuyan la motilidad intestinal).

Trastornos psiquiátricos:

Frecuentes: estado confusional,

Frecuencia no conocida: agitación, mareos, convulsiones, ansiedad, alucinaciones, pesadillas, paranoia, trastornos cognitivos en pacientes de edad avanzada, síntomas de depresión y dependencia de oxicodina (en pacientes con antecedentes de dependencia o abuso de sustancias).

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuentes: mareo, dolor de cabeza, somnolencia.

Frecuencia no conocida: trastornos cognitivos en pacientes de edad avanzada, convulsiones.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: arritmia auricular, arritmia nodal, extrasistolia supraventricular.

Frecuencia no conocida: taquicardia, arritmia.

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: visión borrosa.

Frecuentes: sequedad de ojos. Raras: fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: glaucoma de ángulo cerrado, midriasis, hipertensión intraocular.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: infección del tracto urinario.

Trastornos renales y urinarios:

Muy frecuentes: dificultad en la micción.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Frecuente: retención urinaria, hematuria, nicturia, piuria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: faringitis.

Poco frecuentes: tos, epistaxis.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: rubefacción.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy frecuentes: sequedad de la piel.

Frecuencia no conocida: reacciones adversas tales como eritema cutáneo generalizado, urticaria, angioedema, rash, hipohidrosis. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Frecuencia no conocida: golpe de calor.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Poco frecuentes: vulvovaginitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras. trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas de estudios clínicos en fase 3 y 4, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas y agrupados según la frecuencia. Los intervalos de frecuencia son: muy frecuentes e $1/10$); frecuentes e $1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes e $1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($21/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. También se incluyen reacciones adversas obtenidas en la fase post-comercialización que no se han observado en los ensayos clínicos.

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Incidencia	Reacciones Adversas
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad, confusión. newiosismo, agitación, Insomnio

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	Raras	Reacción de pánico, delirio, alucinaciones, desorientación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Rinitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, somnolencia
		Deterioro de la memoria. amnesia, letargo, trastorno de atención

Reacciones adversas obtenidas en la fase post-comercialización solo de notificación espontánea (no observadas en los ensayos clínicos), según la clasificación de frecuencias de los datos obtenidos de ensayos clínicos, y notificadas en relación con el uso tópico de oxibutinina (efecto de clase de los anticolinérgicos).

Las reacciones adversas conocidas del tratamiento anticolinérgico, como oxibutinina, son anorexia, vómitos, esofagitis por reflujo, disminución de la sudoración, golpe de calor, lagrimeo disminuido, midriasis, taquicardia, arritmia, desorientación, poca capacidad de concentración, cansancio, pesadillas, agitación, convulsiones, hipertensión intraocular e inducción de glaucoma, confusión, ansiedad, paranoia, alucinaciones, fotosensibilidad y disfunción eréctil.

Población pediátrica

Durante el uso post-comercialización, en este grupo de edad se han notificado casos de alucinaciones (asociados a manifestaciones de ansiedad) y trastornos del sueño relacionados con oxibutinina. Los niños pueden ser más sensibles a los efectos del medicamento, especialmente a las reacciones adversas psiquiátricas y del SNC.

Norma Farmacológica: 19.18.0.0.N140

OXIBUTININA CLORHIDRATO

3.1.13.5 MEBENDAZOL

Expediente : 1997920

Radicado : 2017024134

Fecha : 23/02/2017

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

CONCENTRACIÓN:

Suspensión oral 100 mg/20 ml

Tabletas 100 mg

FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión oral

Tabletas

INDICACIONES:

Antihelmíntico contra ascaris, oxiuros, tricocéfalos, uncinarias, strongiloides y tenias.

CONTRAINDICACIONES:

Embarazo: Hipersensibilidad conocida al principio activo (mebendazol) o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Se han presentado informes raros de alteraciones reversibles de la función hepática, hepatitis y neutropenia descritas en pacientes que fueron tratados con mebendazol en dosis estándar para las condiciones. Estos eventos, junto con glomerulonefritis y agranulocitosis, también se han informado con dosis sustancialmente superiores a las recomendadas y con tratamiento durante períodos prolongados de tiempo.

Un estudio de casos y controles de un solo brote de síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica (SJS / TEN) sugirió una posible asociación con el uso concomitante de metronidazol con mebendazol. Aunque no existen datos adicionales sobre esta posible interacción, se debe evitar el uso concomitante de mebendazol y metronidazol.

Muy raramente se han notificado convulsiones en niños, incluso en lactantes menores de 1 año, durante la experiencia poscomercialización.

Mebendazol suspensión oral no se ha estudiado ampliamente en niños menores de 2 años. Por lo tanto, no debe usarse en niños de 1 a 2 años solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Debido a la falta de datos de seguridad suficientes, Mebendazol suspensión oral no debe usarse en niños menores de 1 año.

Mebendazoil debe ser administrado con precaución en niños menores de 1 año y solamente en los casos en que la infestación parasitaria interfiera significativamente en la nutrición y desarrollo físico.

Se debe considerar cuidadosamente su uso en casos de colitis ulcerativa y deterioro de la función hepática. En algunos casos será necesario un segundo tratamiento.

En infestaciones por trichiura, anquilostoma y uncinaria se requiere un implemento de hierro durante 6 meses.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que Mebendazol suspensión oral esta contraindicado en el embarazo, las pacientes que crean estar embarazadas o puedan estarlo no deben tomar este medicamento.

Lactancia

Los datos limitados de los informes de casos demuestran que una pequeña cantidad de mebendazol está presente en la leche materna después de la administración oral. Por tanto, se debe tener precaución cuando se administre Mebendazpl a mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Mebendazol suspensión oral no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO: **Enterobiasis**

Tomar 1 tableta o 5 ml de suspensión oral dada como dosis única. Como la re-infección por *Enterobius vermicularis* es conocida por ser muy frecuente, se recomienda que se repita el tratamiento después de dos a cuatro semanas, particularmente en campañas de erradicación

Ascariasis, trichuriasis, anquilostomiasis e infestaciones mixtas: Tomar 1 tableta o 5ml de la suspensión dos veces al día en la mañana y en la noche durante 3 días consecutivos.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Teniasis y estrongilodiasis: Aunque se han obtenido resultados favorables con dosis menores se recomienda tomar 2 tabletas o 10 ml de suspensión oral 2 veces al día en la mañana y en la tarde por 3 días consecutivos.

La suspensión oral debe considerarse para pacientes como niños pequeños que no pueden deglutir una tableta.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Se debe evitar el uso concomitante de mebendazol y metronidazol.

Cimetidina podría inhibir el metabolismo hepático de mebendazol, lo que implicaría un incremento de los niveles plasmáticos de este medicamento. Por tanto, en este último caso se recomienda determinar los niveles plasmáticos de mebendazol con el fin de ajustar la dosis adecuadamente.

REACCIONES ADVERSAS:

Se ha observado que los pacientes con una expulsión elevada de parásitos han manifestado diarrea y dolor abdominal.

La seguridad de mebendazol se ha evaluado en 6.276 pacientes que participaron en 39 ensayos clínicos para el tratamiento de parasitosis del tracto gastrointestinal (simples o mixtas). En estos ensayos no se observaron reacciones adversas con una frecuencia $\geq 1\%$ en pacientes tratados con este medicamento.

Las reacciones adversas al medicamento se clasifican según su frecuencia, usando el siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/1000$), incluyendo notificaciones aisladas; Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad como reacciones anafilácticas y anafilactoides.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: Convulsiones

Raras: Mareo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal

Poco frecuentes: Malestar abdominal, diarrea y flatulencia. (Estos síntomas también pueden ser consecuencia de la infección parasitaria por sí misma).

Trastornos hepato biliares

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy raras: Hepatitis y función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción

Muy raras: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson, exantema, angio-edema, urticaria, alopecia.

Norma Farmacológica: 4.2.2.0.N10

3.1.13.6 SALICILANILIDA + ACIDO BENZOICO + ÁCIDO SALICÍLICO (MICOPIX LOCIÓN)

Expediente : 37349

Radicado : 2016183396 / 20201217933

Fecha CR : 16/12/2020

Interesado : Grupo de Registros sanitarios

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emite la presente unificación que aplica para todos los productos con el principio activo **SALICILANILIDA + ACIDO BENZOICO + ÁCIDO SALICÍLICO** en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Salicilanilida 2 g por cada 100 ml

Acido Benzoico 5 g por cada 100 ml

Ácido Salicílico 0,8 g por cada 100 ml

Forma farmacéutica:

Solución

Indicaciones:

Antimicótico cutáneo de segunda línea

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes

Advertencias y Precauciones:

Advertencias:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los componentes.

Precauciones:

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

El uso persistente de este medicamento por tiempos prolongados, puede irritar la piel. Si las lesiones persisten consulte a su médico.

Embarazo y Lactancia:

Categoría C: Estudios en reproducción animal han mostrado un efecto adverso sobre el feto o no se ha podido demostrar su inocuidad. No hay estudios adecuados y bien controlados en humanos. Los fármacos incluidos en esta categoría sólo deben utilizarse cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto.

Dosificación y Grupo Etario:

MICOFIX LOCIÓN se debe aplicar 3 veces al día (mañana, mediodía y noche) en forma continua hasta 15 días después de desaparecer los síntomas.

Vía de Administración:

TO - TOPICA (EXTERNA)

Interacciones con otros medicamentos:

No se han reportado.

Reacciones adversas:

Durante la terapia se han informado: Irritación local, sensación punzante, eritema, edema, vesículas, descamación, prurito y urticaria.

Norma Farmacológica: 13.1.3.0.N30

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 VENOSTASIN TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20028990

Radicado : 2017008738

Fecha : 26/01/2017

Interesado : Laboratorios Bago De Colombia S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Escina 15,0 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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





Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de alteraciones vasculares periféricas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, adminístrese con precaución en pacientes con falla renal aguda. Puede potenciar anticoagulantes.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, incluir el producto “Escina 15,0 mg tableta recubierta” en norma farmacológica y conceptuar sobre vía de administración, posología, indicaciones, contraindicaciones precauciones, advertencias y condición de venta, ya que es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2017008738 del 26/01/2017.

CONCEPTO: La Sala Especializadas de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no debe ser considerado como medicamento, con base en lo conceptuado en el Acta 2 de 2010, pues se trata de un producto extracto de una planta medicinal (*castaña de indias*), cuyo soporte para sus indicaciones se basa en la tradición de su uso y no en ensayos clínicos controlados. En caso de que el interesado considere que el producto es un medicamento, deberá allegar información clínica y farmacéutica que lo sustente.

3.3.2 HEMATIN FOL TABLETAS

Expediente : 54716
Radicado : 2017059414
Fecha : 28/04/2017
Fecha CR : 10/06/2020
Interesado : LABORATORIOS CHALVER DE COLOMBIA S.A./ Grupo de Registros Sanitarios

Composición :

Cada tableta contiene complejo de hidroxido de hierro polimaltosado equivalente hierro 100 mg y ácido fólico 400 mcg

Forma farmacéutica : Tableta

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que se definan las indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto, o si se aceptan las propuestas por el peticionario para el producto de la referencia

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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

INDICACIONES

Profilaxis de defectos del tubo neural y tratamiento de la anemia ferropénica durante los tres meses previos y primer trimestre del embarazo.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del medicamento. Anemias no causadas por deficiencias de Hierro o Ácido fólico. Trastorno en el uso de hierro (anemia sideroblástica, talasemia, anemia por plomo, porfiria cutánea tardía) o sobrecarga del mismo (por ejemplo: Hemocromatosis, hemosiderosis).

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

ADVERTENCIAS

Las anemias siempre deben ser tratadas con control médico.

El alcoholismo activo o en remisión puede incrementar la absorción y almacenamiento hepático del hierro

PRECAUCIONES

Efectuar controles hematológicos periódicos para evaluar la respuesta al tratamiento. En caso de falta de respuesta (falta de aumento de la hemoglobina de 0.1 g/dl por día y de 2 a 3 g/dl en 3 semanas) se debe reconsiderar el tratamiento.

Se recomienda administrar con precaución a pacientes que reciben transfusiones de sangre, porque el aporte concomitante de hierro y eritrocitos puede provocar una sobrecarga de hierro.

Puede presentarse coloración negra de las heces que carece de significación clínica.

Embarazo: Los estudios controlados con la administración de hierro por vía oral en mujeres embarazadas han demostrado que no existe riesgo para la madre y el feto luego del primer trimestre del embarazo. Tampoco existen elementos que sugieran riesgo en el curso del primer trimestre y la posibilidad de perjuicio fetal parece remota.

Lactancia: La leche humana contiene naturalmente hierro y ácido fólico. Se desconoce qué proporción de hierro y ácido fólico pasa a la leche con la administración del medicamento, pero es improbable que pueda provocar reacciones adversas en el lactante+

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



DOSIFICACIÓN:

Mujeres mayores de 12 años en estado de embarazo

Tabletas: 1 o 2 tabletas diarias con o después de las comidas, según prescripción médica.

INTERACCIONES:

Complejo de Hierro Polimaltosado: No presenta interacciones con otros medicamentos ni con alimentos.

Ácido fólico: El uso de analgésicos en el largo plazo, los anticonvulsivos del grupo hidantoína, carbamazepina, estrógenos y anticonceptivos orales aumentan las necesidades del ácido fólico.

Los antibióticos pueden interferir con el método microbiológico para determinar las concentraciones séricas y eritrocíticas del ácido fólico causando falsos bajos resultados.

El metotrexato, la pirimetamina, el triamtereno y la trimetoprima actúan como antagonistas del folato por inhibición de la hidrofolato reductasa. En los pacientes a los que se les administra estos medicamentos se debe utilizar folinato cálcico en lugar de ácido fólico.

Las sulfamidas inhiben la absorción de folato y las necesidades de ácido fólico pueden aumentar en los pacientes que reciben salazofulfapiridina.

REACCIONES ADVERSAS

Raramente se han reportado malestar gastrointestinal como la sensación de saciedad, ardor epigástrico, náuseas o estreñimiento que no obligaron a suspender el tratamiento. Igualmente raros, diarrea, picazón de piel, rash cutáneo, fiebre.

Con grandes dosis de ácido fólico aparece coloración amarilla en la orina, que no requiere atención médica. Rara vez produce toxicidad con función renal normal.

3.3.3 EUTEBROL® 20 mg (MEMANTINA CLORHIDRATO)

Expediente : 20041351

Radicado : 2017031685

Fecha : 09/03//2017

Interesado : MONTE VERDE S.A. / GRUPO DE REGISTRO SANITARIO

Composición:

Cada tableta contiene 20,00000 mg de memantina clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la información farmacológica allegada como respuesta al auto del producto EUTEBROL® 20 mg TABLETAS (en trámite de renovación). Es de aclarar que en el Acta 14 de 2018 numeral 3.1.13.7, de la Sala Especializada de Medicamentos donde se unificó el principio activo, no se encuentra el producto en mención. Se anexan folios de la respuesta del usuario

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto del Acta 14 de 2018 numeral 3.1.13.7 aplica también para todos los productos con el principio activo memantina clorhidrato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

- Cada tableta contiene 20 mg de memantina clorhidrato
- Cada tableta contiene 10 mg de memantina clorhidrato

Adicionalmente, se le informa al interesado que la información farmacológica que le corresponde es la conceptuada en el Acta 14 de 2018 numeral 3.1.13.7.

3.3.4 LENALIDOMIDA

Radicado : 20213009164

Interesado : GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS INVIMA

Solicitud: el Grupo de Farmacovigilancia sugiere a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora realizar una modificación al concepto emitido en cuanto al PGR Lenalidomida, destacando que el procedimiento para la presentación de un PGR e informes periódicos de seguridad para los productos que incluyan lenalidomida estará ligado a un llamado a revisión de oficio.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta no. 27 de 2019 numeral 3.4.7 en sentido de recomendar llamar a revisión de oficio a los titulares de los registros sanitarios de medicamentos que contengan como principio activo lenalidomida para que presenten planes de gestión de riesgo (PGR); adicionalmente, se les recuerda a los interesados que la presentación del PGR no reemplaza la obligación de los titulares de mantener actualizados los informes periódicos de seguridad (PSUR/PBRER).

3.3.5 AZACITIDINA 100 MG

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20187806
Radicado : 20201155285 / 20211109307
Fecha : 04/06/2021
Interesado : VITRA HEALTH S.A.S
Fabricante : Sichuan Huiyu Pharmaceutical Company Limited

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: polvo Liofilizado para suspensión para inyección

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrección al concepto emitido en el Acta 24 de 2020, numeral 3.1.7.31, teniendo en cuenta que la Forma Farmacéutica del producto GLODULAR 100 MG (AZACITIDINA 100 MG) es Liofilizado para suspensión para inyección y no una tableta de 100 mg, solicitamos realizar la corrección correspondiente y continuar con el trámite respectivo.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta no. 24 de 2020 numeral 3.1.7.31 en sentido de corregir lo relacionado con la forma farmacéutica y composición presentada, siendo *“Forma farmacéutica: polvo Liofilizado para suspensión para inyección y Composición: Cada vial contiene 100 mg de Azacitidina”*, y no tabletas como aparecía conceptuado.

3.3.6 ZEPATIER TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115062
Radicado : 20201157662 / 20201158227 / 20211101104
Fecha : 25/05/2021
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.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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).

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.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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

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.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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].

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].

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 corrección al concepto emitido en el Acta No 22 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.27 ZEPATIER TABLETAS RECUBIERTAS, en el sentido de tener en cuenta el texto allegado en el alcance realizado en Agosto de 2020 bajo radicado No 20201158227 para la modificación solicitada mediante radicado inicial No. 20201157662 en cuanto a:

- Modificación de dosificación
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 022020
- Información para prescribir versión 022020

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda acoger la solicitud del interesado en el sentido de corregir el Acta No. 22 de 2020, numeral 3.1.9.27., para incluir en la información farmacológica del producto de la referencia lo solicitado en el alcance radicado No 20201158227 de Agosto de 2020 para los siguientes apartados.

Modificación de dosificación

- Modificación de interacciones
- Inserto versión 022020
- Información para prescribir versión 022020

Nueva dosificación

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 y duración recomendados con ZEPATIER® basado en la población de pacientes y genotipo en

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes mono-infectados por virus de hepatitis C (VHC) y coinfectados con VHC/HIV1 con o sin cirrosis.

Tabla 1: Regímenes de dosificación y duración recomendados 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 significativas[§])</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

*Refiérase a la información de prescripción de los productos farmacéuticos que se utilizan en combinación con ZEPATIER® para instrucciones de dosificación específicas.

†Pacientes con genotipo 1 o 4 que fallaron al tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes genotipo 1 que fallaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

‡Incluye pacientes con subtipos de genotipo 1 conocidos diferentes a 1a o 1b.

§Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativas según se determinó por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2) 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.

#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 y modificaciones de la dosis de ribavirina, refiérase a la información de prescripción de la ribavirina.

¶Pacientes 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 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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



que usualmente se toma ZEPATIER®, entonces se debe instruir al paciente que NO debe tomar la dosis omitida y tomar la siguiente dosis según el esquema de dosificación usual. Se 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 2) 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

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 hepático 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)

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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 **inhibidores** 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

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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 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*

Clase del medicamento concomitante: Nombre del medicamento	Efecto en la concentración n°	Comentario clínico
Antibiótico: natclina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con natclina , 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 de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
elvitegravir/cobicistat/ entricitabina /tenofovir disoproxil fumarato‡ o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con la combinación de dosis fija de elvitegravir / cobicistat / entricitabina / 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. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



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, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas, aglutinantes de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante cuando ZEPATIER® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 contra 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 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 de 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 tardías de la ALT ocurrieron

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]), y sujetos ≥ 65 años de edad (2% [3/187]) [vea 7 REACCIONES ADVERSAS, 7.1 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 debe instruir a los pacientes que consulten con su profesional de salud de inmediato si experimentan inicio de fatiga, debilidad, pérdida de apetito, náusea 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 por sus siglas en inglés)

Riesgos asociados de la combinación con ribavirina

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 plasmáticas de grazoprevir está contraindicada [vea 3 CONTRAINDICACIONES y 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Efectos de otros medicamentos en ZEPATIER®].

El uso concomitante de ZEPATIER® e inductores potentes del CYP3A o efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas del elbasvir y grazoprevir y pueden conllevar a la reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por lo tanto, el uso de ZEPATIER® con inductores potentes del CYP3A o efavirenz está contraindicado [vea 3 CONTRAINDICACIONES y 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 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 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Efectos de otros medicamentos en ZEPATIER® y la Tabla 2].

El uso concomitante de ZEPATIER® e inhibidores potentes del CYP3A aumenta las concentraciones del elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de ZEPATIER® con ciertos inhibidores potentes del CYP3A [vea 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Efectos de otros medicamentos en el ZEPATIER® y la Tabla 2].

Vea la Tabla 2 para los pasos para prevenir o manejar estas significativas interacciones farmacológicas conocidas o posibles, incluyendo las recomendaciones de dosificación [vea 5 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 5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES, 5.1 Efectos de otros medicamentos en ZEPATIER®, y 5.3 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

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir con las modificaciones solicitadas.

3.3.7 RADIOFÁRMACOS

Radicado : 20211105421

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fecha : 31/05/2021
Interesado : QUIRURGICOS LTDA

Solicitud: el interesado consulta a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora que si para la solicitud de registro sanitario de un radiofármaco es necesario adjuntar los estudios clínicos del radiofármaco, o es posible dar cumplimiento a este requisito mediante el aporte de literatura (artículos de investigación y demás) para el medicamento en cuestión.

CONCEPTO: En respuesta a la consulta allegada por el interesado, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora:

Consulta 1: para la solicitud de registro sanitario de un radiofármaco es necesario adjuntar los estudios clínicos del radiofármaco, o es posible dar cumplimiento a este requisito mediante el aporte de literatura (artículos de investigación y demás) para el medicamento en cuestión.

Respuesta 1: La solicitud de registro sanitario para un medicamento (radiofármaco o de cualquier otro tipo) debe incluir los estudios clínicos y preclínicos correspondiente según si el medicamento está o no incluido en normas y si es biológico o de síntesis química o es un medicamento innovador, competidor o biosimilar, según lo establecido por los Decretos 677 de 1995 y 1782 de 2014 y normas que los modifican y complementan.

3.3.8 RALTEGRAVIR

Radicado : 20201053977 / 20211023426 / 20211048311 / 20211134699
Fecha : 12/07/2021
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la respuesta al Acta No. 20 de 2020, numeral 3.3.1. y en el Acta No. 08 de 2021, numeral 3.4. 3, para la inclusión del principio activo Raltegravir en el Anexo técnico 2 de la Resolución 1124 de 2016, de acuerdo a lo descrito mediante derecho de petición con radicado de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se permite informar que, teniendo en cuenta que el principio activo está clasificado dentro de uno de los grupos de riesgo sanitario alto por su indicación como antiretrovirales, deben presentar estudios de bioequivalencia in vivo. El producto de referencia es ISENTRESS de MERCK SHARP AND DOHME.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.4 ACLARACIONES

3.4.1 REVLIMID

Expediente : 20172294
Radicado : 20191218848 / 20201245193
Fecha : 18/12/2020
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
Cada cápsula dura contiene 20 mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Síndromes mielodisplásicos
Síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q.

Mieloma Múltiple
En mieloma múltiple (MM) en combinación con dexametasona.

Limitaciones de uso
REVLIMID no está indicado y no está recomendado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) por fuera de los estudios clínicos controlados.

Solicitud: el Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.6.2 SEM, en el sentido de adicionar la información farmacológica referente a interacciones, la cual está incluida en la documentación (Inserto e Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20201245193) aprobada en dicho concepto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2021 numeral 3.1.6.2 SEM, en el sentido de señalar que la información farmacológica referente a interacciones es como aparece a continuación:

Interacciones:

Digoxina

Al co-administrar digoxina con dosis múltiples de REVLIMID (10 mg/día), la Cmax y el AUC0-∞ de digoxina se incrementaron en un 14%. Durante la administración de

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



REVLIMID, se recomienda el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de digoxina de acuerdo con el criterio clínico y sobre la base de la práctica clínica estándar en pacientes que reciben este medicamento.

Terapias concomitantes que pueden incrementar el riesgo de trombosis

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que pueden incrementar el riesgo de trombosis, como terapias que contienen estrógenos, deberían utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben lenalidomida con dexametasona.

Warfarina

La co-administración de dosis múltiples de **REVLIMID** (10 mg) con una dosis única de warfarina (25 mg) no tuvo efecto sobre la farmacocinética de lenalidomida total y R- y S-warfarina. Se observaron cambios esperados en las evaluaciones de laboratorio de tiempo de protrombina (PT, Prothrombin Time) y rango internacional normalizado (INR, International Normalized Ratio) luego de la administración de warfarina, pero estos cambios no se vieron afectados por la administración concomitante de **REVLIMID**. Se desconoce si hay interacción entre dexametasona y warfarina. En pacientes con mieloma múltiple que reciben warfarina en forma concomitante, se recomienda controlar el PT y el INR.

Estatinas

Cuando se administran estatinas con lenalidomida se produce un aumento del riesgo de rabdomiólisis, que puede ser simplemente aditivo. Se justifica un aumento en la monitorización clínica y de laboratorio, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento.

3.4.2 LEVOCETIRIZINA 50 MG/100 ML SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20198837

Radicado : 20211043826

Fecha : 8/06/2021

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Composición:

Cada 100 mL de solución oral contiene 50 mg de levocetirizina diclorhidrato

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

Tratamiento de síntomas asociados a enfermedades alérgicas como: Rinitis alérgica estacional (incluyendo los síntomas oculares), rinitis alérgica perenne, urticaria crónica idiopática.

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Contraindicaciones

Historia de Hipersensibilidad a la Levocetirizina o a cualquier otro componente de la formulación o a cualquier derivado piperazínico. Pacientes con enfermedad renal terminal con una aclaración de creatinina inferior a 10 mL/min, pacientes en hemodiálisis y pacientes pediátricos con falla renal entre 6 meses y 11 años.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar sobre la condición de venta del producto en asunto dado que el concepto dado mediante el Acta 26 de 2018 numeral 3.1.13. es aprobar el producto con condición de venta libre, sin embargo una vez verificado el listado de medicamentos de venta libre - OTC actualizado a diciembre de 2020, el producto, a esta concentración no se encuentra contenido dentro del mismo, por tanto se requiere concepto de la Sala de Comisión Revisora para definir su condición de venta y de ser menester, llamar a revisión de oficio a otros productos que contengan Levocetirizina en la concentración 50 mg/100 mL y forma farmacéutica solución oral para que ajusten su condición de venta de conformidad con el concepto que emita la sala.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, la Sala Especializada Medicamentos de la Comisión Revisora informa que en el listado de medicamentos de venta libre, actualizado a junio 2021, se encuentra el principio activo levocetirizina en concentración de 0.05gr/100ml, el cual corresponde a 50mg/100ml de solución oral (jarabe) y aclara que en versiones previas del listado, las concentraciones para este preparado aparecían erradas (0.5gr/100ml).

Adicionalmente, la Sala recomienda la corrección de la concentración mencionada para este principio activo en la forma farmacéutica correspondiente en la norma farmacológica 3.0.0.0.N10

Siendo las 16:00 del día 15 de septiembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Miembro SEM

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 20 de 2021 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

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

