

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 06 DE 2024

SESIÓN ORDINARIA 2, 3 Y 4 DE ABRIL DE 2024

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**
 - 3.1.13 Unificaciones**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dra. Ligia Lorena Rodríguez Muñoz

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 05 de 2024 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 SIALANAR® 320 mcg/ml Solución Oral

Expediente : 20250727

Radicado : 20231068746

Fecha : 16/03/2023

Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada ml contiene 400 mcg de bromuro de glicopirronio equivalente a 320 mcg de glicopirronio.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento sintomático de sialorrea grave (exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Embarazo y lactancia

Glaucoma

Retención urinaria

Insuficiencia renal grave ($eGFR < 30$ ml/min/1.73m²), incluyendo a pacientes con enfermedades renales en fase terminal que requieren diálisis.

Antecedentes de obstrucción intestinal, colitis ulcerosa, íleo paralítico, estenosis pilórica y miastenia gravis.

Tratamiento concomitante con una dosis oral sólida de cloruro potásico y anticolinérgicos

Precauciones y Advertencias:

Efectos anticolinérgicos

Efectos anticolinérgicos tales como retención urinaria, estreñimiento y sobrecalentamiento debido a la inhibición de la sudoración pueden ser dosis dependientes y difíciles de evaluar en un niño discapacitado. El control por parte de los médicos y de los cuidadores es necesario de acuerdo con las siguientes instrucciones:

El cuidador debe interrumpir el tratamiento y pedir consejo al médico prescriptor en caso de:
estreñimiento
retención urinaria
neumonía

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacción alérgica
pirexia
clima muy caluroso
cambios en el comportamiento

Después de evaluar el efecto adverso, el médico prescriptor decidirá si la interrupción del tratamiento se debe mantener o si se debe continuar con una dosis más baja.

Falta de datos de seguridad a largo plazo

No hay datos de seguridad publicados más allá de las 24 semanas de duración del tratamiento. Debido a los pocos datos disponibles de seguridad a largo plazo y las dudas sobre el riesgo potencial de carcinogenicidad, la duración total del tratamiento debe ser la más corta posible. Si es necesario un tratamiento continuado (por ejemplo, en cuidados paliativos) o si el tratamiento se repite de forma intermitente (por ejemplo, uso no paliativo en el tratamiento de la enfermedad crónica) se deben considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios de acuerdo a cada caso individual y el tratamiento debe ser controlado de forma más estrecha.

Sialorrea leve a moderada

Debido a la escasa probabilidad de beneficio y al perfil de efecto adverso conocido, Sialanar no se debe administrar a niños con sialorrea leve a moderada.

Trastornos cardíacos

El glicopirronio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto agudo de miocardio, hipertensión, enfermedad coronaria, arritmias cardíacas y patologías que se caracterizan por la presencia de taquicardia (incluyendo tirotoxicosis, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca) debido al aumento potencial de la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y trastornos de la frecuencia cardíaca producidos por su administración. Se debe aconsejar al cuidador que tome el pulso al niño si parece indispuesto e informar al médico si la frecuencia cardíaca es muy alta o muy baja.

Trastornos gastrointestinales

Los antimuscarínicos como el glicopirronio se deben utilizar con precaución en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, con antecedentes de estreñimiento y con diarrea.

Trastornos dentales

Dado que una reducción de la salivación puede aumentar el riesgo de caries y de enfermedades periodontales, es importante que los pacientes mantengan una higiene dental diaria adecuada y que revisen su salud dental de forma habitual.

Trastornos respiratorios

El glicopirronio puede provocar espesor de las secreciones, lo cual puede hacer aumentar el riesgo de infección respiratoria y neumonía. La administración de glicopirronio se debe interrumpir si aparece una neumonía.

Reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC)

En los ensayos clínicos se ha descrito un aumento de los efectos sobre el SNC incluyendo: irritabilidad, somnolencia, agitación, hiperactividad, déficit de atención, frustración, cambios de humor, estallidos de temperamento o comportamiento explosivo, sensibilidad excesiva, seriedad

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o tristeza, episodios frecuentes de llantos y temor. Se deben controlar los cambios de comportamiento.

Como consecuencia de su carga cuaternaria, el glicopirronio presenta una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica, aunque el grado de penetración es desconocido. Se deberá actuar con precaución con los niños con la barrera hematoencefálica comprometida, por ejemplo, derivación intraventricular, tumor cerebral, encefalitis.

Niños menores de 3 años

Sialanar no está recomendado para niños menores de 3 años dado que existen pocos datos sobre la eficacia y la seguridad del glicopirronio para este grupo de edad.

Crecimiento y desarrollo

No se han investigado los efectos del glicopirronio sobre el aparato reproductor.

Aunque en los estudios clínicos no se ha descrito ningún efecto a corto o a largo plazo del glicopirronio sobre el neurodesarrollo o el crecimiento, no se han realizado estudios dirigidos específicamente a estos aspectos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis máxima, esto es, esencialmente «exento de sodio»

Benzoato de sodio

Este medicamento contiene 2,3 mg de benzoato de sodio (E211) en cada ml.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas son habituales con el glicopirronio debido a sus conocidos efectos farmacodinámicos anticolinérgicos. Las reacciones adversas más comunes son sequedad de la boca (11%), estreñimiento (20%), diarrea (18%), vómitos (18%), retención urinaria (15%), rubefacción (11%) y congestión nasal (11%).

Las reacciones adversas son más comunes con las dosis más altas y un uso prolongado.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en los documentos de los ensayos utilizando glicopirronio para sialorrea en la población pediátrica (incluyendo 2 ensayos controlados con placebo, un estudio de seguridad sin grupo de control utilizando glicopirronio durante un periodo de 6 meses, y 3 estudios de apoyo con datos de reacciones adversas en la población diana) están recogidos en la clasificación de órganos del sistema MedDRA (Tabla 3). Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas están clasificadas por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Lista de reacciones adversas

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
Infecciones e infestaciones	
Infección de las vías respiratorias altas	Frecuentes
Neumonía	Frecuentes
Infección del trato urinario	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	
Irritabilidad	Muy frecuentes
Agitación	Frecuentes
Somnolencia	Frecuentes
Inquietud	Frecuencia no conocida
Hiperactividad	Frecuencia no conocida
Déficit de atención	Frecuencia no conocida
Frustración	Frecuencia no conocida
Humor variable	Frecuencia no conocida
Enfados	Frecuencia no conocida
Trastorno explosivo intermitente	Frecuencia no conocida
Sensibilidad, timidez y trastorno de retirada social específico de la infancia o la adolescencia	Frecuencia no conocida
Sensación de tristeza	Frecuencia no conocida
Llanto	Frecuencia no conocida
Miedo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	Poco frecuentes
Insomnio	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	
Midriasis	Poco frecuentes
Nistagmo	Poco frecuentes
Glaucoma de ángulo cerrado	Frecuencia no conocida
Fotofobia	Frecuencia no conocida
Sequedad de ojos	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	
Rubefacción	Muy frecuentes
Bradicardia transitoria	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Congestión nasal	Muy frecuentes
Epistaxis	Frecuentes
Secreciones bronquiales reducidas	Muy frecuentes
Sinusitis	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	
Sequedad de boca	Muy frecuentes
Estreñimiento	Muy frecuentes
Diarrea	Muy frecuentes
Vómitos	Muy frecuentes
Halitosis	Poco frecuentes
Candidiasis esofágica	Poco frecuentes
Trastorno de motilidad gastrointestinal	Poco frecuentes
Pseudoobstrucción	Poco frecuentes
Náuseas	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Exantema	Frecuentes
Sequedad de la piel	Frecuencia no conocida
Inhibición de la sudoración	Frecuencia no conocida

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas	Categoría de la frecuencia
Trastornos renales y urinarios	
Retención urinaria	Muy frecuentes
Urgencia urinaria	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Pirexia	Frecuentes
Deshidratación	Poco frecuentes
Sed en clima caluroso	Poco frecuentes
Angioedema	Frecuencia no conocida
Reacciones alérgicas	Frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Retención urinaria

La retención urinaria es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (15%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la retención urinaria.

Neumonía

La neumonía es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (7,9%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva la neumonía.

Estreñimiento

El estreñimiento es una reacción adversa conocida asociada a los medicamentos anticolinérgicos (30%). El tratamiento con glicopirronio se debe interrumpir hasta que se resuelva el estreñimiento.

Sistema nervioso central

Aunque el glicopirronio tiene una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica, se ha descrito en estudios clínicos un aumento de efectos sobre el sistema nervioso central (23%). Estos efectos deben ser consultados con el cuidador durante los análisis del tratamiento y si fuera necesario considerar una reducción de la dosis.

Trastornos cardíacos

El glicopirronio tiene un efecto sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea a dosis utilizadas durante la anestesia aunque los estudios clínicos realizados en niños con exceso de producción de saliva crónico no han mostrado este efecto. Cuando se evalúe la tolerancia, se debe tener en cuenta un efecto sobre el sistema cardiovascular.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

Existen pocos datos disponibles en relación con las interacciones con otros medicamentos en el grupo de edad pediátrica. La información siguiente de interacciones del medicamento es relevante para el glicopirronio.

Contraindicaciones del uso concomitante

Dosis oral sólida de cloruro potásico

El glicopirronio puede potenciar el riesgo de lesiones del tracto digestivo superior asociadas a las formulaciones orales sólidas de cloruro potásico debido al aumento del tiempo de tránsito gastrointestinal creando una concentración localizada elevada de iones potasio. Se ha observado una asociación con la aparición de hemorragia gastrointestinal alta y pequeñas úlceras intestinales, estenosis, perforación y obstrucción.

Anticolinérgicos

El uso concomitante de anticolinérgicos puede aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos. Los anticolinérgicos pueden retrasar la absorción gastrointestinal de otros anticolinérgicos administrados por vía oral y también aumentar el riesgo de los efectos adversos de los anticolinérgicos.

Uso concomitante a considerar con precaución

Antiespasmódicos

El glicopirronio puede actuar como antagonista de los efectos farmacológicos de sustancias gastrointestinales procinéticamente activas como la domperidona y a metoclopramida

Topiramato

El glicopirronio puede potenciar los efectos de oligohidrosis e hipertermia asociados al uso del topiramato, especialmente en pacientes pediátricos

Antihistamínicos sedantes

Los antihistamínicos sedantes pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis del anticolinérgico y/o antihistamínico
Neurolépticos/antipsicóticos

Pueden potenciarse los efectos de sustancias activas como fenotiazinas, clozapina y haloperidol. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o neuroléptico/antipsicótico

Relajantes del músculo esquelético

El empleo de anticolinérgicos después de la administración de toxina botulínica puede potenciar los efectos anticolinérgicos sistémicos

Antidepresivos tricíclicos y los IMAO

Los antidepresivos tricíclicos y los IMAO pueden tener efectos anticolinérgicos aditivos. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de anticolinérgico y/o antidepresivos tricíclicos y los IMAO

Opiáceos

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustancias activas como la petidina y la codeína pueden dar como resultado efectos aditivos adversos sobre el sistema nervioso central y gastrointestinales, y aumentar el riesgo de estreñimiento grave o íleo paralítico y depresión del SNC. Si el uso concomitante no se puede evitar, se debe controlar que los pacientes no padezcan depresión del SNC y estreñimiento potencialmente excesivo o prolongado.

Corticoesteroides

Se puede desarrollar glaucoma inducido por esteroides debido a la administración tópica, inhalada, oral o intravenosa de esteroides. El uso concomitante puede dar como resultado un aumento de la presión intraocular a través de un mecanismo de ángulo abierto o cerrado.

Otros

Los medicamentos con propiedades anticolinérgicas (por ejemplo, antihistamínicos, antidepresivos) pueden provocar efectos acumulativos en el sistema nervioso parasimpático, incluyendo sequedad de la boca, retención urinaria, estreñimiento y confusión, y un aumento del riesgo de síndrome de intoxicación colinérgica

Poblaciones Especiales

Población pediátrica (niños con edades <3 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de glicopirronio en niños desde el nacimiento hasta <3 años. No se dispone de datos.

Población adulta

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. La evidencia de los ensayos clínicos es limitada para el uso de glicopirronio en la población adulta con exceso de producción de saliva patológico.

Personas de edad avanzada

Sialanar está indicado únicamente para la población pediátrica. Las personas de edad avanzada presentan una semivida de eliminación más larga y una tasa de aclaramiento del medicamento reducida y además existen pocos datos que apoyen la eficacia en un uso a corto plazo. Así, Sialanar no se debe utilizar en pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. El glicopirronio se elimina predominantemente a través del sistema circulatorio mediante excreción renal y no se cree que la insuficiencia hepática dé lugar a un resultado un aumento relevante en la exposición sistémica a glicopirronio

Insuficiencia renal

Las dosis se deben reducir un 30% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (eGFR <90 -≥30 ml/min/1,73 m²). Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 ml/min/1,73m²), incluidos aquellos con insuficiencia renal terminal que requieren diálisis

Tabla 2. Tabla de dosificación para niños y adolescentes con insuficiencia renal leve a moderada

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
Kg	(~8,8µg/kg) ¹	(~17,6µg/kg) ¹	(~27,2µg/kg) ¹	(~36µg/kg) ¹	(~44,8µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1*
18-22	0,6	1,1	1,7	2,2	2,8*
23-27	0,7	1,4	2,1	2,8	3,5*
28-32	0,8	1,7	2,5	3,4	4,2*
33-37	1	2	2,9	3,9	4,2*
38-42	1,1	2,2	3,4	4,2*	4,2
43-47	1,2	2,5	3,8	4,2*	4,2
≥48	1,4	2,8	4,2*	4,2	4,2

¹ se refiere a µg/kg de glicopirronio

*Dosis máxima individual en este rango de peso

Vía de administración

Forma de administración

Únicamente para vía oral.

La administración conjunta con comida da como resultado una disminución de la exposición sistémica al medicamento. La dosis se debe administrar por lo menos una hora antes o por lo menos dos horas después de las comidas o a horas fijas en relación a la ingesta de la comida. Se deben evitar alimentos con un alto contenido en grasas. En casos en los que las necesidades específicas del niño determinen que es necesaria la administración conjunta con comida, la dosis del medicamento se debe administrar de forma fija durante la ingesta de comidas.

Introducir el adaptador de la jeringa en el cuello del frasco. Introducir el final de la jeringa oral en el adaptador de la jeringa y asegurarse de que queda bien sujeto. Volcar el frasco hacia abajo. Presionar cuidadosamente el émbolo hacia abajo hasta el nivel correcto (ver las tablas 1 y 2 para la dosis correcta). Girar el frasco hacia arriba. Extraer la jeringa oral. Colocar la jeringa oral dentro de la boca del niño y presionar el émbolo lentamente para liberar cuidadosamente el medicamento. Si se administra el medicamento a su hijo a través de una sonda de alimentación, lavar la sonda con 10 ml de agua después de haber administrado el medicamento.

La jeringa oral se debe lavar cuidadosamente con agua caliente y dejar que se seque después de cada uso (es decir, tres veces al día). No utilizar un lavaplatos.

Dosificación y grupo etario

Debido a la falta de datos sobre la seguridad a largo plazo, se recomienda Sialanar para el empleo intermitente a corto plazo.

Población pediátrica – adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores La pauta de administración del glicopirronio depende del peso del niño, comenzando aproximadamente con

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

12,8 microgramos/kg por dosis (equivalente a 16 microgramos/kg por dosis de bromuro de glicopirronio), tres veces al día y aumentando las dosis que se muestran a continuación en la Tabla 1, cada 7 días. El ajuste de la dosis debe continuar hasta que la eficacia compense las reacciones adversas y se aumentará o se disminuirá cuando proceda, hasta una dosis individual máxima de 64 microgramos/kg de peso corporal de glicopirronio o 6 ml (1,9 mg de glicopirronio, equivalente a 2,4 mg de bromuro de glicopirronio) tres veces al día, si esta es inferior. El ajuste de la dosis se debe consensuar con el cuidador para evaluar la eficacia y las reacciones adversas hasta que se encuentre una dosis de mantenimiento aceptable.

Las reacciones adversas se pueden reducir utilizando la dosis efectiva más baja necesaria para controlar los síntomas. Es importante que el cuidador compruebe el volumen de la dosis en la jeringa antes de la administración. El volumen máximo de la dosis más alta es de 6 ml. En caso de que se conozca la aparición de una reacción adversa anticolinérgica cuando se aumente la dosis, esta se debe reducir a la dosis más baja anterior y realizar un seguimiento de la reacción adversa.

Si la reacción adversa persiste, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de estreñimiento, retención urinaria o neumonía, se debe interrumpir el tratamiento y contactar con el médico prescriptor del medicamento.

Los niños más pequeños pueden ser más susceptibles a reacciones adversas y esto se debe tener en cuenta cuando se ajuste la dosis.

Después del periodo de ajuste de la dosis, se debe controlar la sialorrea en el niño junto con el cuidador a intervalos no superiores a 3 meses, para evaluar los cambios en la eficacia y/o tolerancia durante el tiempo transcurrido y ajustar la dosis correctamente.

La Tabla 1 muestra la dosis en ml de solución que se debe administrar para cada rango de peso a cada aumento de la dosis.

Tabla 1. Tabla de dosis para niños y adolescentes con función renal normal

Peso	Nivel de dosis 1	Nivel de dosis 2	Nivel de dosis 3	Nivel de dosis 4	Nivel de dosis 5
Kg	(~12,8µg/kg) ¹	(~25,6µg/kg) ¹	(~38,4µg/kg) ¹	(~51,2µg/kg) ¹	(~64µg/kg) ¹
	ml	ml	ml	ml	ml
13-17	0,6	1,2	1,8	2,4	3*
18-22	0,8	1,6	2,4	3,2	4*
23-27	1	2	3	4	5*
28-32	1,2	2,4	3,6	4,8	6*
33-37	1,4	2,8	4,2	5,6	6*
38-42	1,6	3,2	4,8	6*	6
43-47	1,8	3,6	5,4	6*	6
≥48	2	4	6*	6	6

¹ se refiere a µg/kg de glicopirronio

*Dosis máxima individual en este rango de peso

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica con fines de obtención de registro sanitario
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario
- Inserto versión 00 allegado mediante radicado No. 20231068746
- Información para Prescribir versión 00 allegado mediante radicado No. 20231068746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231068746 se solicita evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica y nueva concentración con fines de obtención de registro sanitario para bromuro de glicopirronio en solución oral 400 mcg/ml, equivalente a 320mcg de glicopirronio en la indicación “Tratamiento sintomático de sialorrea grave (exceso de producción de saliva patológico crónico) en adolescentes y en niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos”, así mismo solicita evaluación de inserto, información para prescribir ambos versión 00 y plan de gestión de riesgo 2.4. La Sala considera que adicionalmente solicita nueva indicación.

Como soporte señala que “Se trata de una forma farmacéutica y una concentración la cual se encuentra aprobada en la unión europea desde septiembre del 2016. Cuya monografía se puede identificar en la página del centro de información de medicamentos. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161135001/FT_1161135001.pdf”, e información sobre estudio de bioequivalencia vs Cuvposa® (EudraCT Number: 2013-002557-30).

Dado que se trata de una nueva indicación debe allegar información sobre seguridad y eficacia, para lo cual presenta información desorganizada, anexa multitud de publicaciones, algunas duplicadas, muchas de ellas no pertinentes para el trámite, no hay una clara organización de los estudios preclínicos (aunque por tratarse de un principio activo incluido en normas esto no es problemático), tampoco hay una clara identificación y organización de los estudios clínicos que soporten la indicación (presenta resumen y anexa publicaciones de algunos estudios, que en general son de reducido tamaño de muestra, corto tiempo de seguimiento y con limitaciones metodológicas, lo cual es crítico por tratarse de una nueva indicación.

Por el mecanismo de acción, la información conocida sobre el principio activo, la indicación solicitada y la información allegada, la Sala considera que existe poca incertidumbre sobre la eficacia a corto plazo de glicopirronio para la indicación propuesta, la cual requerirá un uso prolongado. Por el reducido número de pacientes y corto tiempo de seguimiento en los resúmenes y publicaciones de estudios allegados, la Sala considera que persiste incertidumbre sobre el efecto de glicopirronio en la calidad de vida y seguridad en adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos con sialorrea grave, especialmente con su uso crónico.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo anterior la Sala recomienda requerir al interesado para que presente la información clínica adicional organizada, con especial énfasis en eficacia y seguridad a largo plazo y efecto en calidad de vida.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 IBUPROFENO 4MG/ ML

Expediente : 20155743
Radicado : 20231134563
Fecha : 23/05/2023
Interesado : B BRAUN MEDICAL S.A.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 4 mg ibuprofeno

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Ibuprofeno está indicado en adultos para el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa o cuando no sean posibles otras vías de administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otros aine o a alguno de los excipientes.-antecedentes de broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria relacionados con la toma de ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (aine).-enfermedades que conlleven un aumento de la propensión a padecer hemorragias activas, como trombocitopenia.-antecedentes de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal recidivantes (pasadas o activas) (dos o más episodios de ulceración o hemorragia demostrados).-antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionadas con un tratamiento previo con aine.-hemorragia cerebrovascular u otro tipo de hemorragia activa.-insuficiencia hepática o renal graves.-insuficiencia cardíaca grave (clase iv de la nyha). Deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta de líquidos insuficiente). -último trimestre del embarazo. -cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)

precauciones y advertencias: -las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas. Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros aines, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (coxibes). -la frecuencia de las reacciones adversas a los aines aumenta en la población de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Riesgos gastrointestinales. Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación gi, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los aines, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos gi graves. -el riesgo de hemorragia, ulceración o perforación gi es superior con el aumento de las dosis de los aines en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

o perforación, así como en la población de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. Ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad gi, en especial la población de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual que experimenten (especialmente hemorragia gi), sobre todo en las primeras fases del tratamiento.- debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS). Si se produce una hemorragia o una ulceración gi en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender. -la administración de aine se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar. Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p.ej. ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos. Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (clase ii-iii de la nyha), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas. También se debe efectuar una valoración cuidadosa antes de iniciar el tratamiento prolongado en pacientes que presenten factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. Ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en especial si son necesarias dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día). -reacciones cutáneas graves. Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves relacionadas con el uso de aine, algunas de ellas mortales, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento; en la mayoría de los casos, su aparición ocurre durante el primer mes de tratamiento. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno a los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Insuficiencia hepática o renal. Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes. En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal. El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca). Después de interrumpir el tratamiento con aine, se suele restablecer la condición inicial del paciente. Al igual que con otros aines, ibuprofeno puede provocar aumentos

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender -insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ieca). Después de interrumpir el tratamiento con aine, se suele restablecer la condición inicial del paciente. -cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes. Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. Ej. Choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas. -trastornos respiratorios. Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar aine a esta población de pacientes. Efectos hemáticos. Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia. Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo ieca para inhibir la agregación plaquetaria. -por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial. Durante la administración prolongada de ibuprofeno se deben comprobar periódicamente los parámetros hepáticos, la función renal y los recuentos sanguíneos. -el uso de ibuprofeno en pacientes que padezcan un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. Ej. Porfiria intermitente aguda) debe realizarse únicamente después de haber efectuado una valoración exhaustiva de la relación riesgo/beneficio. El consumo concomitante de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central. -debe extremarse la precaución es pacientes que padezcan determinadas enfermedades que podrían empeorar: o que hayan experimentado reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que el uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. O que tengan alergia al polen, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que aumenta el riesgo de padecer reacciones alérgicas. Estas reacciones se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema angioneurótico de quíncke o urticaria. Meningitis aséptica. Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica en pacientes con lupus eritematoso sistémico (les) por el uso de ibuprofeno. Aunque es más probable que se generen en pacientes con les y enfermedades relacionadas del tejido conjuntivo, también se han notificado casos en pacientes sin enfermedad crónica subyacente. Esto debe considerarse al administrar el tratamiento. Efectos oftálmicos. Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y remitir al paciente a examen oftalmológico que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática. Otros. El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con mayor dosis del fármaco. Excepcionalmente la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el efecto de los aines en el empeoramiento de estas infecciones. En caso de varicela se recomienda evitar el uso de ibuprofeno. - los aines pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interferencia con las pruebas analíticas. -tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento) -concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir) -depuración de creatinina (puede disminuir) -hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)- concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar) --en pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas precauciones sobre los excipientes. Este medicamento contiene 358 mg de sodio por frasco (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

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 / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión octubre 2022 allegado mediante radicado No. 20231134563

Nueva dosificación

Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg de ibuprofeno, cada 6-8 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria recomendada es de 2400 mg que no se debe sobrepasar.

Población pediátrica

La dosis recomendada de ibuprofeno en niños y adolescentes se basa en el peso corporal o en la edad. Como normal general, la dosis diaria recomendada es de 20-30 mg/kg de peso corporal dividida en tres o cuatro dosis individuales (5-10 mg/kg):

Niños con un peso de 5 kg a 39 kg: hasta 10 mg/kg de peso corporal de ibuprofeno, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 30 mg/kg de peso corporal.

Adolescentes con un peso igual o superior a 40 kg: dosis única de hasta 400 mg de ibuprofeno, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 1200 mg.

No recomendado en niños menores de 5 kg o 3 meses de edad.

El intervalo de dosis respectivo debe elegirse en línea con la sintomatología y la dosis máxima diaria. El intervalo entre las dosis no debe ser inferior a 6 horas. No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria recomendada.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos (ver secciones 4.4 y 4.8) y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Nuevas precauciones o advertencias

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas.

Especialmente durante el período perioperatorio en el marco de la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), la monitorización de los parámetros de coagulación del paciente es obligatoria.

Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).

Los pacientes pediátricos de peso inferior a 40 kg no deben recibir el contenido íntegro del frasco (ver sección 4.2). Se recomienda utilizar una bomba para asegurar que se administre el volumen correcto en el momento adecuado. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en los pacientes de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Riesgos gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial los pacientes de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS).

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, relacionadas con el uso de AINE.

Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno ante los primeros síntomas o signos de reacciones cutáneas graves, como rash cutáneo, lesiones de mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia hepática o renal o deshidratación

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

Existe un riesgo de deterioro de la función renal en los niños y adolescentes deshidratados.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previo al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios

Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hematológicos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

El ibuprofeno únicamente se debe utilizar tras una estricta evaluación del beneficio/riesgo en los pacientes con un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento.

Efectos oftálmicos

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Otros

El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno B. Braun 400 mg solución para perfusión puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Ibuprofeno B. Braun 400 mg solución para perfusión para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe extremar la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades, puesto que podrían empeorar:

- En los pacientes que presentan reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que también tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En los pacientes con rinitis alérgica, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas. Estas se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema de Quincke o urticaria.

Interferencia con las pruebas analíticas

- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)
- Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
- En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas

Advertencias y precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 358 mg de sodio (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Nuevas interacciones

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos

Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Litio

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración conjunta de ibuprofeno y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de litio.

Glucósidos cardiotónicos (digoxina)

Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Fenitoína

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II

Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la cicloxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada. La función renal debe ser monitorizada tanto al inicio como periódicamente durante la terapia concomitante. La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio

El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Ciclosporina

El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina (ver sección 4.4). En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Sulfonilureas

Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tacrolimus

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina

Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Quinolonas

Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Inhibidores de la CYP2C9

La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

S(+)-ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Mifepristona

Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Alcohol

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Aminoglucósidos

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231134563 se solicita modificación de dosificación / posología, precauciones o advertencias, interacciones y evaluación de inserto Versión octubre 2022 para el principio activo ibuprofeno en solución inyectable que contiene 4 mg/ml en la indicación “ *adolescentes y niños (peso corporal $\geq$ 5 kg), para la prevención y tratamiento sintomático a corto plazo del dolor moderado agudo y el tratamiento sintomático a corto plazo de la fiebre, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa cuando no sean posibles otras vías de administración*”.

La Sala encuentra que la indicación incluida en el trámite no corresponde con la actualmente aprobada para ibuprofeno 400 mg/ 100 ml solución inyectable.

La Sala recomienda informar al interesado que para modificar la indicación aprobada debe realizar el trámite correspondiente. La Sala considera inconveniente incluir la palabra prevención en la indicación de ibuprofeno, pues se puede prestar al uso inapropiado.

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

La Sala recomienda mantener el texto *“El tratamiento no debe de exceder los 3 días”* en el apartado de dosificación y que en el apartado de reacciones adversas incluya el siguiente texto *“Se han notificado casos de síndrome de Kounis en pacientes tratados con ibuprofeno. El síndrome de Kounis se ha definido como los síntomas cardiovasculares secundarios a una reacción alérgica o de hipersensibilidad asociada a la constricción de las arterias coronarias y que puede desembocar en un infarto de miocardio”*.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Nueva dosificación

Posología

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve necesario para controlar los síntomas.

El uso se debe limitar a aquellos casos en los que la administración oral no sea adecuada. Los pacientes deben cambiar al tratamiento por vía oral en cuanto sea posible.

El tratamiento no debe de exceder los 3 días

Para reducir al mínimo el riesgo de padecer posibles reacciones adversas de tipo renal, se debe mantener una hidratación adecuada del paciente.

Adultos

La dosis recomendada es de 400 mg de ibuprofeno, cada 6-8 horas, según necesidad. La dosis máxima diaria recomendada es de 2400 mg que no se debe sobrepasar.

Población pediátrica

La dosis recomendada de ibuprofeno en niños y adolescentes se basa en el peso corporal o en la edad. Como normal general, la dosis diaria recomendada es de 20-30 mg/kg de peso corporal dividida en tres o cuatro dosis individuales (5-10 mg/kg):

Niños con un peso de 5 kg a 39 kg: hasta 10 mg/kg de peso corporal de ibuprofeno, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 30 mg/kg de peso corporal.

Adolescentes con un peso igual o superior a 40 kg: dosis única de hasta 400 mg de ibuprofeno, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 1200 mg.

No recomendado en niños menores de 5 kg o 3 meses de edad.

El intervalo de dosis respectivo debe elegirse en línea con la sintomatología y la dosis máxima diaria. El intervalo entre las dosis no debe ser inferior a 6 horas. No se debe sobrepasar la dosis máxima diaria recomendada.

Pacientes de edad avanzada

Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cuando se trate a pacientes de edad avanzada se deben extremar las precauciones, ya que esta población de pacientes suele tener una mayor predisposición a padecer efectos adversos y tiene una mayor probabilidad de padecer una disfunción renal, hepática y cardiovascular y de estar tomando otros medicamentos de forma simultánea. En especial, se recomienda administrar la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas en esta población de pacientes. Se debe revisar el tratamiento periódicamente, y este se debe suspender si no se observa ningún beneficio o se produce una intolerancia.

Insuficiencia renal

Cuando se emplean AINE en pacientes con insuficiencia renal, se debe extremar la precaución. En el caso de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, la dosis inicial se debe reducir y se debe mantener lo más baja posible durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas, y se debe supervisar la función renal. Este medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Nuevas precauciones o advertencias

Las reacciones adversas se pueden reducir al mínimo mediante la utilización de la dosis eficaz más baja durante el período de tiempo más breve que sea necesario para controlar los síntomas.

Especialmente durante el período perioperatorio en el marco de la cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), la monitorización de los parámetros de coagulación del paciente es obligatoria.

Se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno y otros AINE, incluyendo los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2 (coxibes).

Los pacientes pediátricos de peso inferior a 40 kg no deben recibir el contenido íntegro del frasco. Se recomienda utilizar una bomba para asegurar que se administre el volumen correcto en el momento adecuado. Cualquier solución no utilizada debe desecharse.

La frecuencia de las reacciones adversas a los AINE aumenta en los pacientes de edad avanzada, en especial, el riesgo de hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Riesgos gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, ulceración o perforación GI, que pueden ser mortales, durante el tratamiento con todos los AINE, con la presencia o no de síntomas de alerta o antecedentes previos de acontecimientos GI graves.

El riesgo de hemorragia, ulceración o perforación GI es superior con el aumento de las dosis de los AINE en pacientes que tengan antecedentes de úlceras, en especial si están complicadas con hemorragia o perforación y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible. Se debe considerar el tratamiento combinado con agentes protectores (p. ej., misoprostol o inhibidores de la bomba de protones) en estos pacientes, así como en aquellos pacientes que precisen el uso simultáneo de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) o de otros fármacos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal

Los pacientes que presenten antecedentes de una toxicidad GI, en especial los pacientes de edad avanzada deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente, hemorragia GI) que experimenten, sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Debe extremarse la precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos de forma simultánea que puedan aumentar el riesgo de ulceración o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulante como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico (AAS).

Si se produce una hemorragia o una ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, el tratamiento se debe suspender.

La administración de AINE se debe efectuar con precaución en pacientes que presenten antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estos trastornos se pueden exacerbar.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, en especial con dosis elevadas (2400 mg/día), podría asociarse a un pequeño aumento del riesgo de padecer acontecimientos arteriotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En términos generales, los estudios epidemiológicos no sugieren que una dosis baja de ibuprofeno (p. ej., ≤ 1200 mg/día) esté relacionada con un aumento del riesgo de acontecimientos arteriotrombóticos.

Únicamente se debe tratar con ibuprofeno a pacientes que padezcan una hipertensión no controlada, una insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-III de la NYHA), una cardiopatía isquémica establecida, una arteriopatía periférica o una enfermedad cerebrovascular, después de haberlo evaluado detenidamente, y se deben evitar las dosis elevadas (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos muy raros de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, entre otras, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, relacionadas con el uso de AINE.

Parece ser que los pacientes tienen un riesgo mayor de padecer estas reacciones al inicio del tratamiento, con una aparición de las mismas en el primer mes de tratamiento, en la mayoría de los casos. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Se debe suspender el tratamiento con ibuprofeno ante los primeros síntomas o signos de reacciones cutáneas graves, como rash cutáneo, lesiones de mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Insuficiencia hepática o renal o deshidratación

Ibuprofeno se debe emplear con precaución en pacientes que presenten antecedentes de hepatopatía o nefropatía y, en especial, durante el tratamiento simultáneo con diuréticos, ya que la inhibición de prostaglandinas puede provocar retención de líquidos e insuficiencia renal. Ibuprofeno se debe administrar a estos pacientes con la dosis más baja posible, y se debe supervisar periódicamente la función renal de los pacientes.

Existe un riesgo de deterioro de la función renal en los niños y adolescentes deshidratados.

En caso de existir deshidratación, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos. Debe extremarse la precaución en pacientes deshidratados, debido por ejemplo a diarrea, ya que la deshidratación podría suponer un factor desencadenante del desarrollo de una insuficiencia renal.

El uso periódico de analgésicos, en especial cuando se combinan distintos analgésicos, puede provocar daño renal, además del riesgo de una insuficiencia renal (nefropatía analgésica). Este riesgo es más elevado en los pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal, fallo cardíaco, disfunción hepática o en aquellos que estén tomando diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Después de interrumpir el tratamiento con AINE, se suele restablecer la situación del paciente previo al tratamiento.

Al igual que con otros AINE, ibuprofeno puede provocar aumentos pasajeros leves de algunos parámetros de la función hepática, así como aumentos significativos de la concentración de transaminasas. Si se produce un aumento importante de estos parámetros, el tratamiento se debe suspender.

Reacciones anafilactoides

Como práctica habitual durante una perfusión intravenosa, se recomienda la monitorización estrecha del paciente, en especial al inicio de la perfusión, para detectar cualquier reacción anafiláctica que pueda causar el principio activo o los excipientes.

Se han observado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad (p. ej., choque anafiláctico). El tratamiento se debe interrumpir al primer signo de reacción de

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hipersensibilidad tras la administración del medicamento, y se debe instaurar el tratamiento sintomático. El personal especializado debe tomar las medidas necesarias desde el punto de vista clínico para tratar los síntomas.

Trastornos respiratorios

Es preciso extremar la precaución cuando se administre este fármaco a pacientes que padezcan o presenten antecedentes previos de asma bronquial, rinitis crónica o alergopatía, ya que se han notificado casos de broncoespasmo, urticaria o angioedema al administrar AINE a esta población de pacientes.

Efectos hematológicos

Ibuprofeno puede inhibir temporalmente la función plaquetaria de la sangre (agregación trombocítica), lo que puede provocar un aumento del tiempo de sangrado y el riesgo de hemorragia.

Únicamente se debe utilizar ibuprofeno, con precaución, en pacientes que estén recibiendo IECA para inhibir la agregación plaquetaria.

Por tanto, se debe vigilar estrechamente a los pacientes que padezcan trastornos de la coagulación o que vayan a someterse a una intervención quirúrgica. Cuando se use inmediatamente después de una cirugía mayor, se debe efectuar una supervisión médica especial.

El ibuprofeno únicamente se debe utilizar tras una estricta evaluación del beneficio/riesgo en los pacientes con un trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (p. ej., porfiria intermitente aguda).

El uso simultáneo de AINE y consumo de alcohol puede aumentar las reacciones adversas relacionadas con el principio activo, en especial las relacionadas con el tubo digestivo o el sistema nervioso central.

Meningitis aséptica

Se han notificado algunos casos de meningitis aséptica con el uso de ibuprofeno en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). A pesar de que es más probable que se produzca en pacientes con LES y guarde relación con las enfermedades del tejido conectivo, también se han notificado casos en algunos pacientes que no padecían ninguna enfermedad crónica subyacente. Por tanto, esto se deberá tener en cuenta cuando se administre este tratamiento.

Efectos oftálmicos

Se han notificado casos de visión borrosa o disminución de la visión, escotoma y alteraciones de la visión cromática con el uso oral de ibuprofeno. Si el paciente desarrolla estos trastornos, se debe suspender la administración de ibuprofeno y derivar al paciente para someterlo a una exploración oftalmológica que incluya pruebas del campo visual y de la visión cromática.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Otros

El empleo prolongado de analgésicos puede provocar cefalea, que no debe tratarse con un aumento de la dosis del fármaco.

En casos excepcionales, la varicela puede provocar complicaciones graves de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos. Hasta la fecha no se puede descartar el papel que puedan desempeñar los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de ibuprofeno cuando exista varicela.

Los AINE pueden enmascarar los síntomas de infecciones concurrentes.

Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes

Ibuprofeno B.Braun 400 mg solución para perfusión puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Ibuprofeno B. Braun 400 mg solución para perfusión para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos no hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.

Se debe extremar la precaución en pacientes que padezcan determinadas enfermedades, puesto que podrían empeorar:

- En los pacientes que presentan reacciones alérgicas a otras sustancias, ya que también tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad con el uso de este medicamento.
- En los pacientes con rinitis alérgica, pólipos nasales o trastornos respiratorios obstructivos crónicos, ya que tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas. Estas se pueden presentar como ataques de asma (también denominada asma analgésica), edema de Quincke o urticaria.

Interferencia con las pruebas analíticas

- Tiempo de coagulación (puede prolongarse durante 1 día tras la interrupción del tratamiento)
- Concentración sanguínea de glucosa (puede disminuir)
- Aclaramiento de creatinina (puede disminuir)
- Hematocrito o hemoglobina (pueden disminuir)
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico y concentración sérica de creatinina y potasio (pueden aumentar)
- En pruebas de la función hepática: aumento de los valores de transaminasas

Advertencias y precauciones sobre los excipientes

Este medicamento contiene 358 mg de sodio (910 mg de cloruro sódico) por frasco, equivalente al 17,9% de la cantidad máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas interacciones

Otros AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2 y los salicilatos

Como consecuencia de los efectos sinérgicos, la administración simultánea de dos o más AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales. Por tanto, se debe evitar la administración conjunta de ibuprofeno y otros AINE

Por lo general, no se recomienda la administración simultánea de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que se produzca un aumento de los efectos adversos.

Los datos experimentales sugieren que el ibuprofeno podría inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma simultánea. Aunque existe cierta incertidumbre sobre la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no se puede descartar la posibilidad de que el uso periódico y prolongado de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico. No se considera probable que el uso ocasional de ibuprofeno pueda provocar efectos importantes desde el punto de vista clínico.

Litio

La administración conjunta de ibuprofeno y medicamentos que contengan litio puede aumentar la concentración sérica de litio, por lo que es necesario comprobar la concentración sérica de litio.

Glucósidos cardiotónicos (digoxina)

Los AINE pueden exacerbar el fallo cardíaco, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar las concentraciones plasmáticas de los glucósidos cardiotónicos. Por lo que se recomienda la supervisión de la digoxina en suero.

Fenitoína

Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con el tratamiento simultáneo con ibuprofeno y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de toxicidad.

Antihipertensores (diuréticos, IECA, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y antagonistas de la angiotensina II)

Los diuréticos y los IECA pueden aumentar la nefrotoxicidad de los AINE. Los AINE puede reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensores, lo que incluye los IECA y los bloqueantes de los receptores adrenérgicos β . En el caso de pacientes que presenten una función renal reducida (p. ej., pacientes deshidratados o de edad avanzada con una función renal reducida), el uso simultáneo de un IECA y antagonistas de la angiotensina II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede provocar un mayor deterioro de la función renal y llegar a un fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, estas combinaciones únicamente se deben emplear con precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada. Se debe indicar a los pacientes que ingieran una cantidad de líquidos adecuada.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La función renal debe ser monitorizada tanto al inicio como periódicamente durante la terapia concomitante.

La administración simultánea de ibuprofeno e IECA puede provocar hiperpotasemia.

Diuréticos ahorradores de potasio

El uso simultáneo puede producir hiperpotasemia (se recomienda la comprobación de la concentración sérica de potasio).

Captopril

Los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto del captopril de aumentar la excreción de sodio.

Corticosteroides

Aumento del riesgo de ulceración o hemorragia gastrointestinales.

Antiagregantes plaquetarios (p. ej., clopidogrel y ticlopidina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal. No se deben combinar los AINE con ticlopidina, dado el riesgo de un efecto aditivo de la inhibición de la función plaquetaria.

Metotrexato

Los AINE inhiben la secreción tubular del metotrexato, y se pueden producir determinadas interacciones metabólicas que tienen como resultado una disminución del aclaramiento del metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede provocar un aumento de las concentraciones del metotrexato y un aumento de su efecto tóxico. Por tanto, se debe evitar el uso simultáneo de AINE y dosis elevadas de metotrexato. Además, se debe tener en cuenta el posible riesgo de que se produzcan interacciones con el metotrexato en el tratamiento con dosis bajas, en especial en pacientes que padezcan una insuficiencia renal. Se debe controlar la función renal en el tratamiento combinado.

Ciclosporina

El riesgo de que se produzca un daño renal causado por la ciclosporina aumenta con la administración simultánea de determinados antiinflamatorios no esteroideos. Tampoco se puede descartar este efecto en una combinación de ciclosporina e ibuprofeno.

Anticoagulantes

Los AINE pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes, como la warfarina. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión del estado de coagulación.

Sulfonilureas

Los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En el caso de un tratamiento simultáneo, se recomienda la supervisión de las concentraciones sanguíneas de glucosa.

Tacrolimus

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Riesgo elevado de nefrotoxicidad.

Zidovudina

Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos VIH-positivos que han recibido un tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno. Puede existir un aumento del riesgo de hemotoxicidad durante el uso simultáneo de zidovudina y AINE. Se recomienda efectuar recuentos sanguíneos a las 1-2 semanas de comenzar el uso simultáneo.

Probenecid y sulfinpirazona

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfinpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.

Quinolonas

Los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas a las quinolonas. Los pacientes que tomen AINE y quinolonas pueden tener un riesgo mayor de padecer convulsiones.

Inhibidores de la CYP2C9

La administración simultánea de ibuprofeno e inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio llevado a cabo con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha mostrado un aumento de la exposición al S(+)ibuprofeno del 80-100 % aproximadamente. Cuando se administren simultáneamente inhibidores potentes de la CYP2C9, se debe considerar reducir la dosis de ibuprofeno, en especial cuando se administren dosis elevadas de ibuprofeno con voriconazol o fluconazol.

Mifepristona

Si se emplean AINE en los 8-12 días posteriores a la administración de mifepristona, estos pueden disminuir el efecto de la mifepristona.

Alcohol

Debe evitarse el uso de ibuprofeno en personas con un consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más), dado el aumento del riesgo de aparición de efectos adversos GI importantes, lo que incluye hemorragia.

Aminoglucósidos

Los AINE pueden disminuir la excreción de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Extractos de plantas

Ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia cuando se administra simultáneamente con AINE.

Adicionalmente, La Sala aclara que las indicaciones para ibuprofeno 400 mg y 600 mg en 100 ml de solución para administración intravenosa es:

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

“...tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo y/o fiebre en adultos y niños desde los 9 meses, cuando desde el punto de vista clínico esté justificada la administración por vía intravenosa o no sean posibles otras vías de administración”.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.9.2 ZOLOF® SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20194539
Radicado : 20211276945 / 20231136166
Fecha : 24/05/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene sertralina hidrocloreto 22.37 g equivalente a sertralina 20 mg (2 g de sertralina/100 ml de solución)

Forma farmacéutica: solución oral

Indicaciones:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años.
- tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (toc) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.
- tratamiento del trastorno de estrés postraumático (tept).
- tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).
- luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina
- logra prevenir la recaída del episodio inicial.

Contraindicaciones

- la sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- el uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (imaos) está contraindicado.
- el uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado
- insuficiencia hepática grave.

El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral.

Precauciones y advertencias:

Síndrome serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como síndrome serotoninérgico (ss) o síndrome neuroléptico maligno (snm) con inhibidores selectivos de la

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

recaptura de serotonina (isrss), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de ss o snm con isrss se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (incluyendo anfetaminas, triptanos y fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina), con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo imaos), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de ss pueden incluir: cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de ss, incluyen hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental parecidos al snm. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de ss y smn en los pacientes.

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao), incluido el imao selectivo, selegilina, y el imao reversible, moclobemida, y medicamento imao ejemplo linezolid (un antibiótico reversible no-selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al ss, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un imao o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un imao. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un imao.

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de san juan (*hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del qtc/torsade de pointes (tdp).

Se han informado casos de prolongación del qtc y tdp durante el uso postcomercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del qtc/tdp. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del qtc.

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o

Anti-obsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de isrs, antidepresivos o anti obsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un isrs a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con

trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para toc, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controladas deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, o cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina isrs y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) pueden causar síntomas de disfunción sexual. Hay reportes de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas continuaron después de la discontinuación de los isrs.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anomalías de sangrado con isrs, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que tomaban isrs, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (ej. Antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (aines)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos hemorrágicos.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con isrs o con inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (irsn) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (siadh). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / l han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los isrs e irsn. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor. La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, la memoria deterioro, confusión, debilidad y la inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Signos y síntomas más severos o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre toc y depresión, trastorno de pánico y depresión, tept y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con toc, trastorno de pánico, tept o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (irs) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y abc y cmáx aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 ml/min.) O deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 ml/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (abco-24 ó cmáx.) No presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol.

Diabetes / pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con isrs incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes pre-existente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y / o de los hipoglicemiantes orales.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pruebas de laboratorio.

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiacepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiacepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ espectrometría de masas.

Glaucoma de ángulo cerrado.

Los isrs, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en niños y adolescentes.

Existe únicamente evidencia clínica limitada en relación con los datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes, incluidos los efectos sobre el crecimiento, la maduración sexual y los desarrollos cognitivo y del comportamiento. Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el Crecimiento y el desarrollo.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023000836 emitido mediante Acta No. 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.13 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20231136166
- Información para prescribir 20231136166

Nueva dosificación

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La solución oral de sertralina puede administrarse con o sin alimentos.

La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar (ver sección 6.3 – Precauciones especiales para disposición y otros manejos).

Tratamiento inicial.

Depresión y TOC.

El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales.

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social.

Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en el TOC.

Mantenimiento.

La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en niños.

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes.

La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer a intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos.

En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (>65 años) han participado en estudios clínicos en los cuales se demostró la eficacia de la sertralina en esta población. El patrón y la incidencia de las reacciones adversas en los ancianos fueron similares a lo observado en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de la sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes que tienen deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza ampliamente. La excreción de medicamento no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. Como es de esperar de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).

Nuevas contraindicaciones

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso).
- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral (véanse las secciones 4.4– Advertencias especiales y precauciones de uso y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos, y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyendo hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental, son parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (ver Sección 4.3 – Contraindicaciones).

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegrilina, el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible no selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección 4.3 – Contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

Convulsiones.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, y cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección 4.8 – Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anormalidades de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado. (ver sección 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección 4.2 – Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y $C_{máx}$ aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó $C_{máx}$) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.5 – Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes preexistente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y/o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiacepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiacepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho, especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Nuevas reacciones adversas

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orde gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia [§] , leucopenia [§] , prueba anormal de la función de plaquetas [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad [†]	Reacción anafilactoide [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética [§]	
				hiperprolactinemia [§] , hipotiroidismo [†]	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito [†]		Diabetes mellitus [§] , hiponatremia [§] , hipoglicemia [§] , hiperglicemia [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos [†] , ansiedad [†] , agitación [†] , bruxismo [†] , pesadillas [†] , disminución de la libido [†]	Alucinaciones [†] , agresión [†] , estado de confusión [†] , estado de ánimo eufórico [†]	Trastorno psicótico [†]	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza [†]	Hipertonía [†] , temblores, somnolencia, parestesia [†]	Síncope [†] , trastorno extrapiramidal [†] , contracciones involuntarias de los músculos [†] , hipoestesia [†] , hiperkinesia [†] , migraña [†]	Síndrome serotoninérgico [†] , coma [†] , convulsiones [§] , distonía [§] , acatisia [†]	
Trastornos oculares		Deterioro visual [†]	Midriasis [†] , edema periorbital [†]		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus [†]			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones [†]	Taquicardia [†]	Torsade de Pointes [§] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [†] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre [§]	
Trastornos vasculares		Sofocos [†]	Hemorragia [†] , hipertensión [†]	Vasoconstricción cerebral [§] (incluidos síndromes de vasoconstricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos [†]	Broncoespasmo [†] , epistaxis [†]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos [†] , estreñimiento [†] , dolor abdominal [†] , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal [†]	Pancreatitis [§]	
Trastornos hepato biliares			Aumento de la alanina aminotransferasa [†]	Lesión hepática [§]	

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			aumento de la aspartato aminotransferasa*		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción*, hiperhidrosis	Urticaria*, púrpura*, prurito*, alopecia*	Necrólisis epidérmica tóxica [§] , síndrome de Stevens-Johnson [§] , angioedema [§] , erupción exfoliativa [§] , reacción de fotosensibilidad cutánea [§]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólisis [§] , trismo [§]	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*, hematuria*, incontinencia urinaria*	Enuresis [§]	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Trastorno de eyaculación, disfunción sexual, (ver sección 4.4) menstruación irregular*		Priapismo*, galactorrea*, ginecomastia*	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho*, malestar general*, pirexia*, astenia*, fatiga*	Trastornos de la marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinencia a medicamentos [§]	
Pruebas complementarias		Aumento de peso*	Disminución de peso*	Prueba de laboratorio anormal [§]	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura*	

*RAM identificadas después de la comercialización.

§=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Nuevas interacciones

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones 4.3 – Contraindicaciones y 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso.

Pimozida.

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso y 5.1 – Propiedades farmacodinámicas).

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicamentos, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán.

Se han producido informes raros posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Otros fármacos serotoninérgicos).

Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase la sección 4.4 – Advertencias especiales y precauciones de uso: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros fármacos serotoninérgicos.

Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Warfarina.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o suspende la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6- β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9 (véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

CYP 2C19.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023000836 del 17 de febrero de 2023, emitido mediante Acta No. 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.13., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto Zolof® solución oral que contiene sertralina 2 g/100 ml, modificación de dosificación, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de información de inserto e información para prescribir (IPP) basados en CDS versión 26.0_v3, allegados mediante Radicado 20231136166.

En el Auto se requirió: "Ajustar el ítem indicaciones, eliminando los textos que se relacionan a continuación: 1. "Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años" y 2) "Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial"; 3) Lo anterior, conforme al concepto en Acta 15 de 2020 numeral 3.1.9.31 para los productos con principio activo SERTRALINA y lo recomendado por la Sala: "(...) Se retira el texto "Tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años", por cuanto, la Sala considera que esta condición está incluida en la indicación depresión mayor y se puede prestar para usos inadecuados. El texto "Luego de obtenida una respuesta satisfactoria, la terapia continuada con sertralina logra prevenir la recaída del episodio inicial", se traslada a posología por cuanto hace alusión a continuidad y duración de tratamiento para la indicación de depresión mayor."

En la respuesta al Auto, el interesado solicita mantener alusión a depresión con síntomas de ansiedad, como soporte allega revisión narrativa de literatura que incluyó: 1) cuatro estudios descriptivos Zimmerman et al (2019), Köhler et al (2013), Seo et al (2011) y Fava et al (2004) en los que se describen características sociodemográficas y clínicas de pacientes con depresión mayor y señalan la frecuencia e importancia de la presencia de síntomas de ansiedad en estos pacientes; 2) un ensayo clínico con asignación aleatoria que incluyó 108 pacientes con depresión mayor y altos niveles de ansiedad no encontraron diferencias en eficacia ni tolerabilidad entre fluoxetina, sertralina y paroxetina (Fava et al (2000)), 3) un estudio abierto que incluyó 140 pacientes con episodio de depresión mayor en el que describen los efectos de sertralina en tres fases ansiedad, depresión y anhedonia (Boyer et al (2000)); 4) un estudio observacional que incluyó 1088 pacientes (654 (60 %) con depresión ansiosa y 212 (19 %) depresión de alta gravedad), en el que describen la respuesta a sertralina y fluoxetina y se sugiere que sertralina podría tener ventajas en pacientes con depresión severa (Feiger et al (2003)); 5) un ensayo doble ciego que incluyó 106 pacientes con depresión mayor y ansiedad significativa que comparó sertralina con clomipramina, encontraron eficacia similar y que sertralina puede ser mejor tolerada (Moon et al (1994)) y 6) dos guías de práctica clínica, una del Real Colegio de Psiquiatras de

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Australia y Nueva Zelanda (2020) y otra de la Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y la Ansiedad (2016) en las que se sugiere que subclasificar la depresión mayor puede orientar la preferencia por algún grupo de antidepresivos.

La Sala considera que la información y argumentación presentadas no controvierten el concepto del Acta No. 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.13., en el sentido de que la indicación aprobada *“Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años”* incluye a pacientes cuya depresión mayor este o no acompañada de ansiedad y que el texto adicional propuesto *“tratamiento de los síntomas de la depresión, incluida la depresión acompañada de síntomas de ansiedad, mayores de 18 años”* es inconveniente por cuanto es impreciso y se presta a confusión.

Por tanto, la Sala recomienda ratificar el concepto del Acta No. 9 de 2022 SEM numeral 3.1.9.13. y del Acta No. 15 de 2020 numeral 3.1.9.31. y las indicaciones deben ser las siguientes:

- Tratamiento de la depresión mayor para mayores de 18 años.
- Tratamiento de trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) en adultos y niños (mayores de 6 años).
- Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia
- Tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- Tratamiento de la fobia social (desorden de ansiedad social).

Asimismo, la Sala recomienda aprobar la modificación de dosificación, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones así.

Nueva dosificación

La sertralina se debe administrar una vez al día, ya sea por la mañana o por la noche.

La solución oral de sertralina puede administrarse con o sin alimentos.

La solución oral de sertralina debe ser diluida antes de usar (ver sección precauciones especiales para disposición y otros manejos).

Tratamiento inicial

Depresión y TOC – El tratamiento con sertralina debe ser administrado en dosis de 50 mg/día.

Trastorno de pánico, TEPT, y fobia social – Se debe iniciar la terapia con dosis de 25 mg/día. Después de una semana, se puede aumentar la dosis hasta 50 mg una vez al día. Se ha demostrado que este régimen de dosificación reduce la frecuencia de efectos secundarios que surgen al comienzo del tratamiento y que son característicos del trastorno de pánico.

Ajustes incrementales

Depresión, TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social – Los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg se pueden beneficiar de incrementos de la dosis. Se deben hacer cambios de dosis a intervalos de por lo menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios de la dosis no deben ser más frecuentes de una vez a la semana dada la vida media de eliminación de 24 horas de la sertralina.

El comienzo del efecto terapéutico se puede observar a los 7 días. Sin embargo, suelen necesitarse periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, sobre todo en TOC.

Mantenimiento – La dosificación durante terapia a largo plazo se debe mantener en el mínimo nivel de eficacia, y los ajustes posteriores se hacen dependiendo de la respuesta terapéutica.

Depresión

El tratamiento a largo plazo puede ser apropiado para prevenir la reaparición de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para prevenir la reaparición de EDM es la misma que la que se ha venido utilizando durante el tratamiento de los episodios. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, de al menos 6 meses, para asegurar que no presentan síntomas.

Trastorno de pánico y TOC

En pacientes con trastorno de pánico y TOC se debe evaluar regularmente la continuidad del tratamiento, ya que en estos trastornos no se ha demostrado que el tratamiento continuado prevenga las recaídas.

Uso en niños – La seguridad y eficacia de sertralina ha sido establecida en niños con TOC con edades de 6 a 17 años. La administración de sertralina a niños con TOC (edades de 13 a 17 años) debe comenzarse con 50 mg/día. La terapia en los niños con TOC (edades de 6 a 12 años) debe comenzarse con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día después de una semana. Las dosis siguientes se pueden ajustar en caso de ausencia de respuesta en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día, según necesidad. En un estudio clínico en pacientes de 6 a 17 años de edad con depresión o TOC, la sertralina pareció tener un perfil farmacocinético similar al que se encuentra en los adultos. No obstante, los pesos corporales generalmente más bajos de los niños comparados con los adultos deben ser tenidos en cuenta cuando se sube la dosis de 50 mg.

Ajuste incremental en niños y adolescentes – La sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios de dosis no se deben hacer con intervalos menores de una vez a la semana.

Uso en los ancianos – En los ancianos se puede usar el mismo intervalo de dosificación que en los pacientes más jóvenes. Los pacientes de edad avanzada deben ser tratados con precaución ya que pueden presentar mayor riesgo de hiponatremia".

Uso en pacientes con insuficiencia hepática – El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe abordarse con precaución. En pacientes con insuficiencia

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

hepática se debe utilizar una dosis más baja o disminuir la frecuencia de dosis. No se debe utilizar sertralina en casos de insuficiencia hepática grave ya que no hay datos clínicos disponibles. (Véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Uso en pacientes con insuficiencia renal – La sertralina se metaboliza ampliamente por vía hepática, por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, (véase la sección Advertencias y precauciones especiales de uso).

Síntomas de retirada observados al discontinuar el tratamiento con sertralina

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento. Cuando se suspenda el tratamiento con sertralina, la dosis debe reducirse gradualmente durante un periodo de al menos, una o dos semanas, para reducir el riesgo de que aparezcan reacciones de retirada. Si después de una disminución de la dosis o durante la suspensión del tratamiento, aparecen síntomas que el paciente no pueda tolerar, se debe valorar la necesidad de restablecer la dosis prescrita previamente. Posteriormente, el médico puede continuar disminuyendo la dosis de un modo más gradual.

Nuevas contraindicaciones

- La sertralina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sertralina o a cualquiera de los excipientes.
- El uso concomitante en pacientes que toman inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) está contraindicado (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso).
- El uso concomitante en pacientes que toman pimozida está contraindicado (véase la sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso de la solución oral de sertralina está contraindicado con el uso concomitante de disulfiram debido al contenido de alcohol de la solución oral (véanse las secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Nuevas precauciones o advertencias

Síndrome Serotoninérgico.

Se ha reportado el desarrollo de síndromes que potencialmente amenazan la vida como Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRSs), incluyendo el tratamiento con sertralina. El riesgo de SS o SNM con ISRSs se incrementa con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos [incluyendo anfetaminas, triptanos, y opioides (por ejemplo, fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfano, tapentadol, meperidina, metadona, pentazocina)], con fármacos que afectan el metabolismo de serotonina (incluyendo

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IMAOs), antipsicóticos y otros antagonistas de la dopamina. Los síntomas de SS pueden incluir: Cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, incoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náusea, vómito, diarrea). Algunos signos de SS, incluyendo hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible fluctuación rápida de los signos vitales y cambios del estado mental, son parecidos al SNM. Se debe monitorear la aparición de signos y síntomas de SS y SNM en los pacientes (ver Sección contraindicaciones).

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Se ha informado de casos de reacciones serias, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben sertralina en combinación con un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), incluido el IMAO selectivo selegilina, el IMAO reversible moclobemida, y medicamentos IMAO, por ejemplo, linezolid (un antibiótico reversible no selectivo de monoamino oxidasa) y azul de metileno. Algunos casos presentaron rasgos parecidos al SS, cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonía, inestabilidad autonómica con posibles fluctuaciones rápidas de los signos vitales, cambios del estado de conciencia que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema que avanza hasta el delirio y el coma. En consecuencia, no se debe usar la sertralina en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión del tratamiento con un IMAO. De manera similar, al menos deben pasar 14 días después de suspender el tratamiento con sertralina antes de comenzar un IMAO (véase la sección contraindicaciones).

Otros fármacos serotoninérgicos.

La administración conjunta de sertralina con otros fármacos que refuerzan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como anfetaminas, triptófano, fenfluramina y fentanilo, agonistas de la 5-HT, o la planta medicinal de San Juan (*Hypericum perforatum*) debe hacerse con precaución y evitarla en la medida de lo posible a causa del potencial de interacción farmacodinámica.

Prolongación del QTc/Torsade de Pointes (TdP).

Se han informado casos de prolongación del QTc y TdP durante el uso post-comercialización de sertralina. La mayoría de los casos informados ocurrió en pacientes con otros factores de riesgo para prolongación del QTc/TdP. Por lo tanto, sertralina debe emplearse con precaución en pacientes con factores de riesgo para prolongación del QTc (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas)

Cambio entre inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos o antiobsesivos.

La experiencia controlada concerniente al momento óptimo para cambiar de ISRS, antidepresivos o antiobsesivos a sertralina es limitada. Se debe ejercer un juicio clínico cuidadoso y prudente cuando se hace el cambio, en especial de agentes de larga acción

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como la fluoxetina. Aún no se ha establecido la duración del periodo de lavado para cambiar de un ISRS a otro.

Activación de manía / hipomanía.

Durante las pruebas previas al mercadeo, se presentaron hipomanía o manía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. La activación de la manía/hipomanía también ha sido informada en una reducida proporción de pacientes con trastorno afectivo mayor tratados con otros fármacos antidepresivos y antiobsesivos en el mercado.

Convulsiones.

Las convulsiones suponen un riesgo potencial con los fármacos antidepresivos y antiobsesivos. Se informó de convulsiones en aproximadamente 0,08% de los pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para la depresión. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con sertralina en el programa de desarrollo para pánico. Durante el programa de desarrollo para TOC, cuatro de aproximadamente 1800 pacientes expuestos a la sertralina experimentaron convulsiones (aproximadamente 0,2%). Tres de estos pacientes eran adolescentes, dos con antecedentes personales de trastorno convulsivo y uno con antecedentes familiares de trastorno convulsivo, ninguno de los cuales estaba recibiendo medicación anticonvulsivante. En todos estos casos la relación con la terapia con sertralina fue incierta. Dado que la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno convulsivo, debe evitarse su uso en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser vigilados estrechamente. Se debe suspender la sertralina en cualquier paciente que presenta convulsiones.

Suicidio, pensamientos suicidas o empeoramiento clínico.

Todos los pacientes tratados con sertralina, en particular aquellos de alto riesgo, deben monitorearse apropiadamente y ponerse bajo estrecha observación en caso de un empeoramiento clínico y posibilidad de suicidio. Debe alentarse a los pacientes, sus familias y cuidadores a mantenerse alerta a la necesidad de vigilar para detectar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas, y cambios atípicos en el comportamiento, en particular al inicio de la terapia o durante cualquier cambio de la dosis o el régimen de dosificación. Debe considerarse el riesgo de un intento de suicidio, especialmente en pacientes deprimidos, y debe administrarse al paciente la cantidad más pequeña del medicamento, para reducir el riesgo de una sobredosis, en armonía con las buenas prácticas de gestión de pacientes.

El suicidio es un riesgo conocido de la depresión y ciertos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos en sí son un indicador muy fuerte del suicidio. Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo sobre medicamentos antidepresivos (inhibidores selectivos para la reabsorción de serotonina ISRS y otros) demostraron que estos medicamentos aumentan el riesgo de suicidio en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18 a 24 años) con depresión grave y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no evidenciaron un aumento del riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años de edad; hubo una reducción

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores.

Disfunción sexual:

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual como retraso o ausencia de la eyaculación, anorgasmia, priapismo y galactorrea (ver sección Efectos indeseables). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en donde los síntomas persisten a pesar de la suspensión de los ISRS/IRSN.

Sangrado anormal/hemorragia.

Se han comunicado casos de anomalías de sangrado con ISRS, desde equimosis y púrpura hasta hemorragia potencialmente mortal. Se recomienda precaución en pacientes que toman ISRS, especialmente en el uso concomitante con fármacos que puedan afectar la función plaquetaria (p. ej., antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)), así como en pacientes con antecedentes de trastornos de sangrado. (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Hiponatremia.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS o con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) entre ellos la sertralina. En muchos casos, hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). Casos de niveles de sodio en suero inferior a 110 mmol / L han sido reportados. Pacientes de edad avanzada pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con los ISRS e IRSN. También los pacientes que toman diuréticos o que de otra manera tengan disminución del volumen de distribución pueden tener un riesgo mayor (véase sección Posología y método de administración: Uso en los ancianos). La discontinuación de la sertralina debe ser considerada en pacientes con hiponatremia sintomática y adecuada intervención médica debe ser instituida. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad que puede dar lugar a caídas. Los signos y síntomas asociados a los casos más severos y/o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y la muerte.

A causa de la bien establecida comorbilidad entre TOC y depresión, trastorno de pánico y depresión, TEPT y depresión, y fobia social y depresión, las mismas precauciones observadas al tratar pacientes con depresión se deben observar al tratar pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT o fobia social.

Fracturas óseas.

Los estudios epidemiológicos muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que reciben inhibidores de recaptación de serotonina (IRS) incluida sertralina. No se ha comprendido en su totalidad el mecanismo que conlleva a este riesgo.

Uso con insuficiencia hepática.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La sertralina se metaboliza extensamente en el hígado. Un estudio de farmacocinética con múltiples dosis en sujetos con cirrosis leve y estable demostró una prolongación de la vida media de eliminación y ABC y C_{máx} aproximadamente tres veces mayores en comparación con los sujetos normales. No hubo diferencias significativas en la unión a las proteínas plasmáticas entre los dos grupos. El uso de sertralina en pacientes con enfermedad hepática debe ser abordado con precaución. En pacientes con deterioro de la función hepática se deben usar dosis más bajas o menos frecuentes.

Uso con insuficiencia renal.

La sertralina se metaboliza extensamente. La excreción de fármaco no modificado en la orina es una vía menor de eliminación. En estudios de pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (depuración de creatinina 30 -60 mL/min.) o deterioro moderado a grave de la función renal (depuración de creatinina 10- 29 mL/min.), los parámetros farmacocinéticos de dosis múltiples (ABCo-24 ó C_{máx}.) no presentaron diferencias significativas comparados con los controles. Las vidas medias fueron similares y no hubo diferencias en el grado de unión a las proteínas plasmáticas en todos los grupos estudiados. Este estudio indica que, como es de esperarse de la baja excreción renal de la sertralina, la dosificación de este agente no tiene que ser ajustada con base en el grado de deterioro de la función renal.

La solución oral (sin diluir) contiene 12% de alcohol (ver secciones Contraindicaciones y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Diabetes / Pérdida de control glicémico.

Nuevos casos de comienzos de diabetes mellitus han sido reportados en pacientes tratados con ISRS incluyendo sertralina. La pérdida de control de la glicemia que incluye tanto la hiperglicemia y la hipoglicemia también ha sido reportada en pacientes con y sin diabetes preexistente. Los pacientes por lo tanto deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las fluctuaciones de la glucosa. Los pacientes diabéticos en particular deben tener su control de glicemia cuidadosamente monitoreado ya que pueden requerirse ajustes en las dosis de insulina y/o de los hipoglicemiantes orales.

Pruebas de Laboratorio.

Falsos positivos en inmunoensayos de rastreo de benzodiacepinas en orina han sido reportados en pacientes que toman sertralina. Esto se debe a la falta de especificidad de los test de rastreo. Después de varios días de presentarse la discontinuación de la terapia con sertralina se esperan falsos positivos. Como prueba confirmatoria para distinguir la sertralina de benzodiacepinas se requiere del análisis por cromatografía de gases/ Espectrometría de masas.

Glaucoma de Ángulo Cerrado.

Los ISRS, incluida sertralina, pueden tener efectos sobre el tamaño de la pupila produciendo midriasis. Dicho efecto midriático puede estrechar el ángulo ocular conllevando a aumento de la presión intraocular y glaucoma de ángulo estrecho,

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

especialmente en pacientes predispuestos. Por tanto, la sertralina deberá utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o antecedentes de glaucoma.

Uso en Niños y Adolescentes.

La seguridad a largo plazo en la maduración cognitiva, emocional, física y puberal en niños y adolescentes de entre 6 y 16 años de edad se evaluó en un estudio de observación a largo plazo durante un máximo de 3 años (ver sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas). Los médicos deben monitorear a los pacientes pediátricos en tratamiento a largo plazo para detectar anomalías en el crecimiento y el desarrollo.

Nuevas reacciones adversas

El perfil de efectos secundarios observado con más frecuencia en estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes con TOC, trastorno de pánico, TEPT y fobia social fue similar al observado en estudios clínicos en pacientes con depresión.

RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden decreciente de RAM ordenadas por SOC y categorías de frecuencias del CIOMS enumeradas en orden de gravedad médica o importancia clínica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común (≥1/10)	Común (≥1/100 a <1/10)	Poco Común (≥1/1000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1000)	Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				Trombocitopenia [§] , leucopenia [§] , prueba anormal de la función de plaquetas [§]	
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad*	Reacción anafilactoide [§]	
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de la hormona antidiurética [§]	

				hiperprolactinemia [§] , hipotiroidismo [*]	
Trastornos metabólicos y alimentarios		Disminución del apetito, aumento del apetito [*]		Diabetes mellitus [*] , hiponatremia [§] , hipoglicemia [*] , hiperglicemia [§]	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Síntomas depresivos [*] , ansiedad [*] , agitación [*] , bruxismo [*] , pesadillas [*] , disminución de la libido [*]	Alucinaciones [*] , agresión [*] , estado de confusión [*] , estado de ánimo eufórico [*]	Trastorno psicótico [*]	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza [*]	Hipertonía [*] , temblores, somnolencia, parestesia [*]	Síncope [*] , trastorno extrapiramidal [*] , contracciones involuntarias de los músculos [*] , hipoestesia [*] , hiperkinesia [*] , migraña [*]	Síndrome serotoninérgico [*] §, coma [*] , convulsiones [§] , distonía [§] , acatisia [*]	
Trastornos oculares		Deterioro visual [*]	Midriasis [*] , edema periorbital [*]		
Trastornos del oído y el laberinto		Tinnitus [*]			
Trastornos cardíacos		Palpitaciones [*]	Taquicardia [*]	Torsade de Pointes [§] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma [*] (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1), aumento del colesterol en la sangre [§]	
Trastornos vasculares		Sofocos [*]	Hemorragia [*] , hipertensión [*]	Vasokonstricción cerebral [§] (incluidos síndromes de vasokonstricción cerebral reversible y de Call-Fleming)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Bostezos [*]	Broncoespasmo [*] , epistaxis [*]		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas	Vómitos [*] , estreñimiento [*] , dolor abdominal [*] , sequedad bucal, dispepsia	Hemorragia gastrointestinal [*]	Pancreatitis [§]	
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la alanina aminotransferasa [*]	Lesión hepática [§]	

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			aumento de la aspartato aminotransferasa*		
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Erupción*, hiperhidrosis	Urticaria*, púrpura*, prurito*, alopecia*	Necrólisis epidérmica tóxica [§] , síndrome de Stevens-Johnson [§] , angioedema [§] , erupción exfoliativa [§] , reacción de fotosensibilidad cutánea [§]	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia*	Espasmos musculares*	Rabdomiólisis [§] , trismo [§]	
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*, hematuria*, incontinencia urinaria*	Enuresis [§]	
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios		Trastorno de eyaculación, disfunción sexual, (ver sección 4.4) menstruación irregular*		Priapismo*, galactorrea*, ginecomastia*	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración		Dolor de pecho*, malestar general*, pirexia*, astenia*, fatiga*	Trastornos de la marcha*, edema periférico*	Edema facial*, síndrome de abstinencia a medicamentos [§]	
Pruebas complementarias		Aumento de peso*	Disminución de peso*	Prueba de laboratorio anormal [§]	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales				Fractura*	

*RAM identificadas después de la comercialización.

§=Frecuencia de RAM representada mediante el límite superior estimado del intervalo de confianza del 95% calculado mediante "La Regla de 3".

RAM=reacción adversa al medicamento; SOC=Clasificación por Órganos y Sistemas; CIOMS=Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

Nuevas interacciones

Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Véanse las secciones Contraindicaciones y Advertencias especiales y precauciones de uso.

Pimozida.

En un estudio de dosis única de pimozida (2 mg) se demostró un aumento de los niveles de este agente con la administración conjunta con sertralina. Estos niveles aumentados no se asociaron con cambios en el electrocardiograma (EKG). Aunque el mecanismo de esta interacción es desconocido, debido al estrecho índice terapéutico del pimozida, está contraindicada la administración concomitante de sertralina y pimozida.

Medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El riesgo de prolongación del QTc y/o arritmia ventricular (por ejemplo, TdP) aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc (por ejemplo, algunos antipsicóticos y antibióticos) (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de uso y Propiedades farmacodinámicas).

Depresores del SNC y alcohol.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día no potenció los efectos de alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre el desempeño cognoscitivo y psicomotor en sujetos sanos; no obstante, no se recomienda el uso concomitante de sertralina y alcohol.

Litio.

En estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la administración conjunta de sertralina con litio no alteró en grado significativo la farmacocinética del litio, pero sí dio lugar a un aumento del temblor con respecto al placebo, lo cual indica una posible interacción farmacodinámica. Cuando se administra conjuntamente la sertralina con medicamentos, como el litio, que pueden actuar a través de mecanismos serotoninérgicos, los pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Fenitoína.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios normales se sugirió que la administración crónica de sertralina 200 mg/día no produce inhibición clínicamente importante del metabolismo de la fenitoína. No obstante, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de la fenitoína después de iniciar la terapia con sertralina, haciendo los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la administración conjunta de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

Sumatriptán.

Se han producido informes raros posteriores al mercadeo que describen pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de sertralina y sumatriptán. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán, se aconseja someter al paciente a cuidadosa observación (véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso: Otros fármacos serotoninérgicos).

Otros fármacos serotoninérgicos.

Véase la sección Advertencias especiales y precauciones de uso: Síndrome Serotoninérgico, Inhibidores de la monoamino oxidasa y Otros fármacos serotoninérgicos.

Fármacos unidos a las proteínas.

Dado que la sertralina se liga a las proteínas plasmáticas, se debe tener en cuenta el potencial que tiene de interactuar con otros fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina, respectivamente, no se demostró que la sertralina tuviese efectos significativos sobre la unión del sustrato a las proteínas (véanse las secciones secundarias Warfarina y Otras interacciones medicamentosas).

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Warfarina.

La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con warfarina dio lugar a un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. Según esto, se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina cuando se inicia o suspende la terapia con sertralina.

Otras interacciones medicamentosas.

Se han hecho estudios formales de interacción medicamentosa con sertralina. La administración conjunta de sertralina 200 mg al día con diazepam o tolbutamida dio lugar a cambios pequeños, estadísticamente significativos, en algunos parámetros farmacocinéticos. La administración conjunta con cimetidina ocasionó una disminución sustancial en la depuración de la sertralina. Se desconoce el significado clínico de estos cambios. La sertralina no tuvo efecto sobre la capacidad beta bloqueadora del atenolol. No se observó interacción de sertralina 200 mg al día con glibenclamida o digoxina.

Terapia electroconvulsiva.

No se han hecho estudios clínicos que establezcan los riesgos o beneficios del uso combinado de terapia electroconvulsiva y sertralina.

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6.

Existe variabilidad entre los antidepresivos en el grado hasta el cual inhiben la actividad de la isoenzima citocromo P450 (CYP) 2D6. La importancia clínica de esto depende del grado de la inhibición y el índice terapéutico del fármaco administrado conjuntamente. Los sustratos del CYP 2D6 que tienen un índice terapéutico estrecho incluyen antidepresivos tricíclicos (TCAs) y antiarrítmicos de clase 1C como propafenona y flecainida. En estudios formales de interacción, la administración crónica de sertralina 50 mg al día mostró mínima elevación (media 23%–37%) de los niveles plasmáticos del estado estable de la desipramina (un marcador de la actividad de la isoenzima CYP 2D6).

Fármacos metabolizados por otras enzimas CYP (CYP 3A3/4, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 1A2):

CYP 3A3/4.

Los estudios de interacción in vivo han demostrado que la administración crónica de sertralina 200 mg al día no inhibe la 6- β hidroxilación del cortisol endógeno mediada por el CYP 3A3/4 o el metabolismo de la carbamazepina o la terfenadina. Además, la administración crónica de sertralina 50 mg al día no inhibe el metabolismo del alprazolam mediado por el CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 3A3/4.

CYP 2C9.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C9.

(véanse las secciones secundarias: Otras interacciones medicamentosas, Fenitoína, y Warfarina).

CYP 2C19.

La aparente ausencia de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de sertralina 200 mg al día sobre las concentraciones plasmáticas de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante del CYP 2C19 (véase la sección secundaria Otras interacciones medicamentosas).

CYP 1A2

Estudios in vitro indican que la sertralina tiene poco o ningún potencial inhibidor del CYP 1A2.

Fertilidad, Embarazo y lactancia.

Embarazo.

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis de hasta aproximadamente 20 veces y 10 veces la dosis máxima diaria en humanos en mg/kg, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad en ningún nivel de dosis. Sin embargo, en el nivel de dosis correspondiente a aproximadamente 2,5 a 10 veces la dosis máxima diaria en humanos en mg/kg, la sertralina se asoció con retardo de la osificación en los fetos, tal vez secundaria a efectos sobre las madres.

Los estudios de observación han presentado evidencia de un riesgo mayor (menos de 2 veces) de hemorragia posparto después de la exposición a los ISRSs, incluida la sertralina, en especial en el plazo del mes previo al nacimiento.

Hubo una disminución de la supervivencia neonatal luego de la administración de sertralina a las madres en dosis aproximadamente cinco veces la dosis diaria máxima en humanos en mg/kg dosis. Se han descrito efectos similares sobre la supervivencia neonatal con otros fármacos antidepresivos. Se desconoce la importancia clínica de estos efectos.

No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, la sertralina sólo se deberá usar durante el embarazo si los beneficios percibidos superan a los riesgos.

Si se usa la sertralina durante el embarazo y/o la lactancia, el médico debe estar al tanto de los síntomas, incluidos los compatibles con reacciones de abstinencia, que han sido reportados en algunos recién nacidos cuyas madres han recibido antidepresivos ISRS, incluida la sertralina.

Las mujeres en edad fértil deben usar un método adecuado de anticoncepción si toman sertralina.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La exposición durante la última etapa del embarazo a ISRS puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente del neonato (HPPN). La HPPN se presenta en 1 a 2 de cada 1000 nacidos vivos en la población general y se asocia con la morbilidad y mortalidad substancial neonatal. En un estudio caso-control retrospectivo de 377 mujeres cuyos infantes nacieron con HPPN y 836 mujeres cuyos infantes eran sanos, el riesgo de desarrollar HPPN fue aproximadamente seis veces mayor en los infantes expuestos a ISRS después de la semana 20 de gestación comparado con el de los infantes que no habían estado expuestos a antidepresivos durante el embarazo. Un estudio de 831.324 infantes nacidos en Suecia entre 1997 a 2005 encontró una proporción de riesgo de HPPN de 2,4 (IC 95% 1,2 a 4,3) asociada con pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una proporción de riesgo de HPPN de 3,6 (IC 95% 1,2 a 8,3) asociado con una combinación de pacientes que reportaron el uso materno de ISRSs en la “primera etapa” del embarazo y una prescripción de ISRS prenatal en la “última etapa del embarazo”.

Lactancia.

Estudios aislados con pequeños números de madres lactantes y sus bebés indican la presencia de niveles desdéniables o indetectable de sertralina en el suero del bebé, aunque los niveles en la leche materna fueron más concentrados que en el suero materno. El uso en madres que lactan no se recomienda a menos que, a juicio del médico, el beneficio supere los riesgos.

Fertilidad.

No hay datos de estudios clínicos sobre la fertilidad. En estudios con animales no se observaron efectos sobre los parámetros de fertilidad. (ver también sección Información de seguridad preclínica)

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinarias

Los estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene efecto sobre el desempeño psicomotor. Sin embargo, como los fármacos psicotrópicos pueden afectar las capacidades mentales o físicas necesarias para la realización de tareas potencialmente peligrosas como conducir vehículos u operar maquinarias, se debe advertir al paciente de conformidad.

Sobredosis

Sertralina tiene un margen de seguridad dependiente de la población de pacientes/ o la medicación concomitante. Se han informado muertes que involucran sobredosis de sertralina, sola o en combinación con otros fármacos y/o alcohol. Por tanto, cualquier sobredosis debe ser tratada de forma radical. Los síntomas de sobredosis incluyen efectos secundarios mediados por la serotonina como QT prolongado en el electrocardiograma, TdP, (ver sección Advertencias especiales y precauciones de uso, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas)

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

somnolencia, molestias gastrointestinales (como náuseas y vómito), taquicardia, temblor, agitación y mareo. Lo que se ha informado con menos frecuencia es el estado de coma.

No existen antídotos específicos para la sertralina. Establezca y mantenga la vía aérea y asegure una adecuada oxigenación y ventilación, si es necesario. El carbón activado, que se puede usar con un catártico, puede ser tan eficaz o más que el lavado, y hay que considerarlo para tratar las sobredosis. No se recomienda inducir el vómito. Se recomienda la monitorización cardíaca y de los signos vitales junto con medidas generales sintomáticas y de soporte. Debido al gran volumen de distribución de la sertralina, es poco probable que la diuresis forzada, la diálisis, la hemoperfusión y la exanguinotransfusión sean de provecho.

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

**3.1.9.3 JARDIANCE DUO® 12.5MG / 850MG
JARDIANCE DUO® 12.5 MG / 1000 MG**

Expediente : 20101206 / 20101182
Radicado : 20231138167 / 20231138174
Fecha : 25/05/2023
Interesado : BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5 mg, metformina 850 mg
- Cada tableta recubierta contiene empagliflozina 12.5 mg, metformina 1000 mg

Forma farmacéutica: tableta recubierta con película

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

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:

- 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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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)
- O 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

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión 2022JUL29_V18
- Información para prescribir versión 18 del 29 de julio de 2022.

Nueva dosificación

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 recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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.

Si no se dispone de la dosis adecuada de JARDIANCE DUO®, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

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)
- 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.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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 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 urgente, 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 severa, dieta muy baja en carbohidratos, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; 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 deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis 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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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 losina. 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).

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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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).

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.

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.

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 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. 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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Vitamina B12

El riesgo de presentar niveles bajos de vitamina B12 aumenta con una dosis más alta de metformina, una mayor duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan una deficiencia de vitamina B12. En caso de que se sospeche la presencia de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se debe realizar un control de los niveles séricos de vitamina B12. Es posible que sea necesario realizar un monitoreo periódico de la vitamina B12 en los pacientes que presentan factores de riesgo de deficiencia de dicha vitamina. El tratamiento con metformina puede continuarse siempre que sea bien tolerado y que no esté contraindicado, y que se realice un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de la vitamina B12 en consonancia con las pautas clínicas vigentes.

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.

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. 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.

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.

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.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas 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.

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.

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.

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.

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

	<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)⁵ [7] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)^{2, 5} [5]
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas³ Vómitos³ Diarrea³ Dolor abdominal³ Pérdida de apetito³ Estreñimiento [51]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina)¹ Acidosis láctica³ Disminución/deficiencia de vitamina B12³ Cetoacidosis⁵
Trastornos hepato biliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema⁵, urticaria^{3, 5}, eritema³) [52] Angioedema ^{2, 5} [53]
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	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular¹ Aumento de la creatinina en sangre¹ Aumento del hematocrito^{2, 6} [54] Aumento de lípidos plasmáticos^{2, 6} [54]

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

4 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.

5 Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización

6 Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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)

Infección de las vías urinarias

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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%).

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%).

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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.

Nuevas Interacciones

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5- AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5- AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Litio

El uso concomitante de inhibidores de SGLT-2, con inclusión de empagliflozina, con litio puede reducir los niveles de litio en sangre debido a un aumento de la eliminación del litio por vía renal. Por lo tanto, se debe realizar un monitoreo más frecuente de la concentración sérica de litio luego de iniciar el tratamiento con empagliflozina o tras realizar cambios en la dosis. Derive al paciente al médico a cargo de prescribir litio para que este realice un monitoreo de la concentración sérica de litio.

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo- glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2.

Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2.

Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE DUO debe interrumpirse 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 y Advertencias y precauciones especiales).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina;
- Inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina;
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina;
- Inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática

de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de etformina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de modificaciones de dosificación / posología, Contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones, asimismo aprobación de inserto Versión 2022JUL29_V18 y la información para prescribir versión 18 del 29 de julio de 2022.

La Sala le recuerda al interesado que la indicación ***“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”***, no corresponde realmente a una indicación e informa al interesado lo señalado en otros conceptos:

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones “Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbilidad y mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

En consecuencia, las indicaciones aprobadas quedan así:

“Diabetes mellitus tipo 2

- **Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:**
 1. **Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.**

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- Como tratamiento complementario a la terapia estándar en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Asimismo, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas e interacciones con la siguiente información así:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones

Nueva dosificación

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 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.

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

Si no se dispone de la dosis adecuada de JARDIANCE DUO®, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

Tabla 1: Posología para pacientes con insuficiencia renal^a

TFGe (ml/min/1,73 m ²) o CrCl (ml/min)	Metformina	Empagliflozina
≥60	La dosis máxima diaria es de 3 000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. En pacientes que toleren 10 mg y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg.
De 45 a <60	La dosis máxima diaria es de 2 000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. ^b Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina.
De 30 a <45	La dosis máxima diaria es de 1 000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	Iniciar el tratamiento con 10 mg. ^b Continuar con 10 mg en pacientes que ya estén tomando empagliflozina. ^b
< 30	Metformina está contraindicada.	No se recomienda la administración de empagliflozina.

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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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

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 urgente, 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 severa, dieta muy baja en carbohidratos, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, desordenes pancreáticos que sugieran deficiencia de insulina, mal control de diabetes, abuso de alcohol y pacientes con antecedentes de cetoacidosis; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 deben reiniciar el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes de la cetoacidosis 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.

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)

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 Fouriner”), en hombres y mujeres con diabetes mellitus tratada con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo lozina. 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).

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).

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.

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.

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.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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. 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.

Vitamina B12

El riesgo de presentar niveles bajos de vitamina B12 aumenta con una dosis más alta de metformina, una mayor duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan una deficiencia de vitamina B12. En caso de que se sospeche la presencia de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se debe realizar un control de los niveles séricos de vitamina B12. Es posible que sea necesario realizar un monitoreo periódico de la vitamina B12 en los pacientes que presentan factores de riesgo de deficiencia de dicha vitamina. El tratamiento con metformina puede continuarse siempre que sea bien tolerado y que no esté contraindicado, y que se realice un tratamiento correctivo adecuado para la deficiencia de la vitamina B12 en consonancia con las pautas clínicas vigentes.

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).

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como medida de precaución, se recomienda evitar el uso de JARDIANCE DUO durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

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. 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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	<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) ⁵ [7] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{2, 5} [5]
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³ Estreñimiento [51]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución/deficiencia de vitamina B12 ³ Cetoacidosis ⁵
Trastornos hepato biliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁵ , urticaria ^{3, 5} , eritema ³) [52] Angioedema ^{2, 5} [53]
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1, 2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1, 2} Disuria ²
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹ Aumento del hematocrito ^{2, 6} [54] Aumento de lípidos plasmáticos ^{2, 6} [54]

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

4 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.

5 Reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización

6 Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional.

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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)

Infección de las vías urinarias

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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%).

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

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

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.

Nuevas Interacciones

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un

secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5- AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5- AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Litio

El uso concomitante de inhibidores de SGLT-2, con inclusión de empagliflozina, con litio puede reducir los niveles de litio en sangre debido a un aumento de la eliminación del litio por vía renal. Por lo tanto, se debe realizar un monitoreo más frecuente de la concentración sérica de litio luego de iniciar el tratamiento con empagliflozina o tras realizar cambios en la dosis. Derive al paciente al médico a cargo de prescribir litio para que este realice un monitoreo de la concentración sérica de litio.

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administradas en forma concomitante.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P- gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas.

Con base en estudios in vitro, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2.

Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2.

Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE DUO debe interrumpirse 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 y Advertencias y precauciones especiales).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- **inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina;**
- **Inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina;**

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina;**
- **Inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.**

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de etformina.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar la información del inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.4 HIDROFEROL® 0,266 MG CÁPSULAS BLANDAS

Expediente : 20116777
Radicado : 20231145339
Fecha : 01/06/2023
Interesado : FAES FARMA COLOMBIA S.A.S

Composición:
Cada cápsula blanda contiene calcifediol 0,266 mg

Forma farmacéutica: cápsula blanda

Indicaciones:

Tratamiento de la deficiencia de vitamina d, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

- como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis
- en pacientes con síndrome de malabsorción
- osteodistrofia renal
- problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

Contraindicaciones:

- Contraindicaciones:
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
 - hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
 - litiasis cálcica.
 - hipervitaminosis d

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión Marzo 2023
- Ficha técnica versión Marzo 2023

Nueva dosificación

Adultos y adolescentes

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula una vez al mes.

Como coadyuvante en la prevención y el tratamiento específico de la osteoporosis: una cápsula una vez al mes.

En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se estabilicen dentro del rango deseado, se deberá reducir la frecuencia de administración.

Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario.

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Hidroferol 0,266 mg capsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo.

Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 ó 4 meses desde el inicio del tratamiento.

La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D)

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Hidroferol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalcemia.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

Este medicamento no está recomendado para menores de 12 años

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia (calcemia > 2,6 mmol/L) o hipercalciuria.
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de empleo

Hipercalcemia e hiperfosfatemia

Para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol, se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25(OH)D, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas.

Una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25(OH)D y de calcio.

Insuficiencia renal

Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de hipercalcemia. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Insuficiencia cardíaca

Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.

Hipoparatiroidismo

La 1-alfa-hidroxilasa se activa por la paratohormona. Como consecuencia, en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.

Cálculos renales

Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D aumenta la absorción del calcio y puede agravar el cuadro. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos.

Inmovilización prolongada

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.

Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas

Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.

Interferencias con pruebas analíticas

El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Esta cantidad en cada cápsula es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá efectos notables.

Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.

Este medicamento contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110) que puede producir reacciones alérgicas.

Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica.

Nuevas Reacciones Adversas

Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos relacionados con la vitamina D están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía.

Sistema Inmune

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/ hinchazón local y eritema).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalcemia e hipercalciuria.

Nuevas interacciones

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. Por esta razón, generalmente se recomienda la monitorización de los niveles de 25(OH)D séricos cuando se administra calcifediol con antiepilépticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación.
- Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas.
- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.
- Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
- Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.
- Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio.
- Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato.
- Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones.
- Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia.
- Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio.
- Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

Interacción con alimentos y bebidas

Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231145339 el interesado solicita modificaciones de dosificación / posología, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones, asimismo aprobación de inserto Versión Marzo 2023 y ficha técnica versión Marzo 2023 para el principio activo calcifediol cápsula blanda.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de los siguientes puntos para el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

Adultos y adolescentes

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula una vez al mes.

Como coadyuvante en la prevención y el tratamiento específico de la osteoporosis: una cápsula una vez al mes.

En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se estabilicen dentro del rango deseado, se deberá reducir la frecuencia de administración.

Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario.

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Hidroferol 0,266 mg capsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo.

Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 ó 4 meses desde el inicio del tratamiento.

La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D)

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Hidroferol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalcemia.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes.

Población pediátrica

Este medicamento no está recomendado para menores de 12 años

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia (calcemia > 2,6 mmol/L) o hipercalcemia.
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones de empleo

Hipercalcemia e hiperfosfatemia

Para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol, se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25(OH)D, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas.

Una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25(OH)D y de calcio.

Insuficiencia renal

Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de hipercalcemia. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

Insuficiencia cardíaca

Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.

Hipoparatiroidismo

La 1-alfa-hidroxilasa se activa por la paratohormona. Como consecuencia, en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.

Cálculos renales

Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D aumenta la absorción del calcio y puede agravar el cuadro. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos.

Inmovilización prolongada

En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas

Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.

Interferencias con pruebas analíticas

El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Esta cantidad en cada cápsula es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá efectos notables.

Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula blanda.

Este medicamento contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110) que puede producir reacciones alérgicas.

Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica.

Nuevas Reacciones Adversas

Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos relacionados con la vitamina D están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía.

Sistema Inmune

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/ hinchazón local y eritema).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalcemia e hipercalcia.

Nuevas interacciones

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos:** Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. Por esta razón, generalmente se recomienda la monitorización de los niveles de 25(OH)D séricos cuando se administra calcifediol con antiepilépticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación.
- **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas.
- **Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos.** Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.
- **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
- **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.
- **Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio.**
- **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato.
- **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones.
- **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia.
- **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio.
- **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

Interacción con alimentos y bebidas

Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos.

La Sala encuentra que el interesado propone un texto diferente en las indicaciones aprobadas, el cual encuentra apropiado.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En consecuencia, la Sala recomienda que las indicaciones para el principio activo calcifediol son las siguientes:

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos y adolescentes con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados.

Como adyuvante en la prevención y el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D.

Por lo anterior, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.5 TYGACIL® INYECTABLE 50 MG VIAL

Expediente : 19959604
Radicado : 20231152585
Fecha : 08/06/2023
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada frasco-ampolla contiene tigeciclina 50 mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: infecciones ocasionadas por bacterias gram-positivas, gram-positivas resistentes, gram-negativas y gram-negativas resistentes, anaerobias y atípicas susceptibles a tigeciclina. Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas, incluyendo las causadas por staphylococcus aureus resistentes a la metilicina (sarm). Infecciones intraabdominales complicadas. Neumonía adquirida en la comunidad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la tigeciclina. Adminístrese con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocidas a las tetraciclinas, considerar el diagnostico de colitis pseudomembranosa en pacientes que presenten diarrea. Debe utilizarse sólo en situaciones en que tratamientos alternativos no son adecuados.

Advertencias y precauciones

Advertencias especiales

Un aumento en la mortalidad por cualquier causa se ha observado en los ensayos clínicos de fase 3 y 4 en los pacientes tratados con tigeciclina versus los pacientes tratados con el

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

comparador. En un análisis combinado de todos los 13 ensayos de fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, el 4% (150/3788) de los pacientes que estaban recibiendo tigeciclina murieron versus el 3,0% (110/3646) de los pacientes que estaban recibiendo el medicamento comparador, presentando una diferencia de riesgo no ajustada de 0,9% (ic 95% 0,1, 1,8). En un análisis combinado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso del ensayo, la diferencia de riesgo ajustada para todas las causas de mortalidad fue 0,6% (ic 95% 0,1, 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con el comparador. La causa de este aumento no ha sido establecida. Este incremento de la mortalidad por cualquier causa debe considerarse cuando se estén seleccionado las diferentes opciones terapéuticas.

Reacciones anafilácticas / reacciones anafilactoides que pueden ser amenazantes para la vida han sido reportadas con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tigeciclina.

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son similares estructuralmente a las tetraciclinas. Por lo tanto, la tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas.

Los resultados de estudios con tigeciclina en ratas han mostrado cambio en la coloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con cambio permanente del color de los dientes en humanos durante el desarrollo de los mismos.

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, que puede variar en un rango de severidad de leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsiguiente a la administración de cualquier antibiótico.

Deberá de tenerse precaución cuando se considere la monoterapia de tigeciclina en pacientes con iaic secundaria a una perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios fase 3 y 4 de ciai (n=2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con el comparador presentaron perforaciones intestinales. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con el comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción hepática e insuficiencia hepática en pacientes tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos podrían incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica (que ha llevado a un bun incrementado, azotemia, acidosis, e hiperfosfatemia).

Pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal, (frecuencia: no común) se ha presentado en asociación con el tratamiento con tigeciclina. (ver sección reacciones secundarias y adversas). El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que están tomando tigeciclina y pueden desarrollar signos o síntomas o sugieren anomalías en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin conocer factores de riesgo de pancreatitis. Los pacientes presentan mejoría una vez que se discontinúa la tigeciclina. Se debe considerar el interrumpir el tratamiento con tigeciclina en pacientes donde se sospeche la presencia de pancreatitis.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El monitoreo de los parámetros de coagulación de la sangre, incluyendo fibrinógeno sanguíneo, es recomendado previo al inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente en el transcurso del tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía adquirida hospitalariamente (nah). En un estudio de sujetos con nah, los sujetos fueron aleatorizados para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, y después 50 mg cada doce horas) o un comparador. Además, se les permitió a los sujetos recibir terapias específicas adjuntas. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada a ventilador (nav) que recibieron tigeciclina tuvo menores tasas de cura (47.9% versus 70.1% para la población clínicamente evaluable) y una mortalidad mayor (25/131 [19.1%] versus 15/122 [12.3%] que el comparador. De los sujetos con nav y bacteriemia aguda, quienes recibieron tigeciclina tuvieron mayor mortalidad (9/18 [50.0%] versus 1/13 [7.7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este fármaco puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante el tratamiento. Si ocurre superinfección, deberán tomarse medidas apropiadas.

Población pediátrica.

La experiencia clínica en el uso de tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años o más es muy limitada. (consulte las secciones 4.8 y 5.1) en consecuencia, el uso en niños debe restringirse a aquellas situaciones clínicas en las que no se dispone de una terapia antibacteriana alternativa.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy comunes en niños y adolescentes. Se debe prestar atención a la posible deshidratación.

El dolor abdominal se informa comúnmente en niños como en adultos. El dolor abdominal puede ser indicativo de pancreatitis. Si se desarrolla pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con tigeciclina.

Las pruebas de función hepática, los parámetros de coagulación, los parámetros de hematología, la amilasa y la lipasa deben controlarse antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento.

La tigeciclina no debe usarse en niños menores de 8 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y porque la tigeciclina puede estar asociada con una decoloración permanente de los dientes.

Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que tratamientos alternativos no son adecuados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tigeciclina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los resultados de estudios en animales indican que la tigeciclina cruza la placenta y se encuentra en los tejidos fetales. Se ha observado disminución del peso fetal en ratas y conejos (con retraso asociado en la osificación con la administración de tigeciclina).

La tigeciclina no fue teratogénica en ratas y conejos. No hay estudios adecuados y bien controlados de tigeciclina en mujeres embarazadas. La tigeciclina debería usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

La tigeciclina no ha sido estudiada para uso durante el trabajo de parto.

Lactancia

No se sabe si este medicamento se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de tigeciclina/metabolitos en la leche. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administre tigeciclina a una mujer en lactancia.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de tigeciclina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios preclínicos realizados con tigeciclina en ratas no indican efectos nocivos con respecto a la fertilidad o el rendimiento reproductivo.

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 / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión basada en CDSv28.0 de 01Feb2022_v1.0
- Información para prescribir versión basada en CDSv28.0 de 01Feb2022_v1.0

Nueva dosificación

Dosis y administración

El régimen de dosificación recomendado para tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas.

Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deben administrarse aproximadamente durante 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para IPTBc, o para IIAc es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para la NAC está entre 7 a 14 días. La duración de la terapia debe guiarse por la severidad y el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Uso en pacientes con deterioro renal

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes bajo hemodiálisis

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Basados en el perfil farmacocinético de la tigeciclina en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe ajustarse a 100 mg seguida por 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitoreados en la respuesta al tratamiento.

Uso en niños

No se han llevado a cabo ensayos clínicos para establecer la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, el uso en pacientes menores de 18 años no está recomendado a menos que no se encuentren disponibles otros medicamentos antibacterianos. Bajo estas circunstancias, se sugieren las siguientes dosis.

Los pacientes pediátricos de 8 a 11 años deberían recibir 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas, en forma intravenosa a una dosis máxima de 50 mg de tigeciclina cada 12 horas.

Los pacientes pediátricos de 12 a 17 años deberían recibir 50 mg de tigeciclina cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deben ser administradas durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

Las dosis pediátricas propuestas de tigeciclina se eligieron con base en las concentraciones observadas en ensayos de farmacocinética, que incluyeron una pequeña cantidad de pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

En un análisis agrupado de 3900 sujetos que recibieron tigeciclina en estudios clínicos Fase 3 y 4, 1026 tenían una edad de 65 años y más. De estos, 419 tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales inesperadas entre estos sujetos y los de menor edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Raza y género

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina basado en la raza o el género

Vía de administración:

intravenosa

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias especiales

Un aumento en la mortalidad por cualquier causa se ha observado en los ensayos clínicos de Fase 3 y 4 en los pacientes tratados con tigeciclina versus los pacientes tratados con el comparador. En un análisis combinado de todos los 13 ensayos de Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, el 4,0% (150/3788) de los pacientes que estaban recibiendo tigeciclina murieron versus el 3,0% (110/3646) de los pacientes que estaban recibiendo el medicamento comparador,

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

presentando una diferencia de riesgo no ajustada de 0,9% (IC 95% 0,1; 1,8). En un análisis combinado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso del ensayo, la diferencia de riesgo ajustada para la mortalidad por cualquier causa fue 0,6% (IC 95% 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con el comparador. La causa de este aumento no ha sido establecida. Este incremento de la mortalidad por cualquier causa debe considerarse cuando se estén seleccionado las diferentes opciones terapéuticas.

Se han reportado reacciones anafilácticas/ reacciones anafilactoides que pueden ser amenazantes para la vida con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tigeciclina. Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son similares estructuralmente a las tetraciclinas. Por lo tanto, la tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas.

Los resultados de estudios con tigeciclina en ratas han mostrado cambio en la coloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con cambio permanente del color de los dientes en humanos durante el desarrollo de estos.

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, que puede variar en un rango de severidad de leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsecuente a la administración de cualquier antibiótico.

Deberá de tenerse precaución cuando se considere la monoterapia de tigeciclina en pacientes con IIAc secundaria a una perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios Fase 3 y 4 de IIAc (n = 2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con el comparador presentaron perforaciones intestinales. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con el comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción y deterioro hepático en pacientes tratados con tigeciclina.

Los antibióticos de la clase glicilciclina son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos podrían incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica (que ha llevado a un BUN incrementado, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal, (frecuencia: poco común) se ha presentado en asociación con el tratamiento con tigeciclina (ver sección 4.8). El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que están tomando tigeciclina y puedan desarrollar signos, síntomas o anomalías en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos de pancreatitis. Los pacientes usualmente presentan mejoría una vez que se discontinúa la tigeciclina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con tigeciclina en pacientes en los que se sospeche la presencia de pancreatitis.

El monitoreo de los parámetros de coagulación de la sangre, incluyendo fibrinógeno sanguíneo, es recomendado previo al inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente en el transcurso del tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía adquirida hospitalariamente (NAH). En un estudio de sujetos con NAH, los sujetos fueron aleatorizados para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, y después 50 mg cada doce horas) o un comparador. Además, se les permitió a los sujetos recibir terapias específicas adjuntas. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada a ventilador (NAV) que recibieron tigeciclina tuvo menores tasas de cura (47,9% versus 70,1% para la población clínicamente evaluable) y una mortalidad mayor (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%] que el comparador. Los sujetos con NAV y bacteriemia al inicio del estudio, quienes recibieron tigeciclina, tuvieron mayor mortalidad (9/18 [50,0%] versus 1/13 [7,7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este fármaco puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento. Si ocurre sobreinfección, deberán tomarse medidas apropiadas.

Población pediátrica

La experiencia clínica en el uso de tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años y mayores es muy limitada (ver las secciones 4.8 y 5.1). En consecuencia, el uso en niños debe restringirse a aquellas situaciones clínicas en las que no se dispone de una terapia antibacteriana alternativa.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy comunes en niños y adolescentes (ver sección 4.8). Se debe prestar atención a la posible deshidratación.

El dolor abdominal se informa comúnmente en niños como en adultos. El dolor abdominal puede ser indicativo de pancreatitis. Si se desarrolla pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con tigeciclina.

Las pruebas de función hepática, los parámetros de coagulación, los parámetros de hematología, la amilasa y la lipasa deben controlarse antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento.

La tigeciclina no debe usarse en niños menores de 8 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y porque la tigeciclina puede estar asociada con una decoloración permanente de los dientes.

Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que tratamientos alternativos no son adecuados.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas esperadas están enumeradas de acuerdo con las categorías de frecuencia CIOMS:

Muy común $\geq 10\%$

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Común	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Poco común	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raro	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raro	$< 0,01\%$

Frecuencia desconocida No puede ser estimada a partir de la información disponible
Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron tigeciclina:

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Reacción Adversa</u>
<u>Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático</u>	
<u>Común</u>	<u>Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa), prolongación del tiempo de protrombina (PT), trombocitopenia</u>
<u>Poco común</u>	<u>Aumento de la relación normalizada internacional (INR)</u>
<u>Raro</u>	<u>Hipofibrinogenemia</u>
<u>Alteraciones en el Sistema Inmune</u>	
<u>Frecuencia desconocida</u>	<u>Reacción anafiláctica/reacción anafilactoide</u>
<u>Alteraciones del metabolismo y la nutrición</u>	
<u>Común</u>	<u>Hipoproteinemia, hipoglicemia,</u>

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	disminución del apetito
Alteraciones del sistema nervioso	
Común	Mareos, cefalea
Alteraciones vasculares	
Común	Flebitis
Poco común	Tromboflebitis
Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	
Común	Neumonía
Alteraciones gastrointestinales	
Muy común	Náusea, vómito, diarrea
Común	Dolor abdominal, dispepsia
Poco común	Pancreatitis aguda
Alteraciones Hepatobiliares	
Común	Aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada*, hiperbilirrubinemia
Poco común	Ictericia
Frecuencia no determinada	Colestasis
Alteraciones de piel y tejidos subcutáneos	
Común	Prurito, erupción cutánea
Frecuencia desconocida	Reacciones severas de la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de la inyección	
Común	Cicatrización anormal, reacción

	en el sitio de la inyección
Poco común	Inflamación, dolor, edema y flebitis en el sitio de la inyección
Exámenes de laboratorio	
Común	Amilasa incrementada, urea en sangre (BUN) incrementada.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*Anormalidades en la AST y la ALT en pacientes en tratamiento con tigeciclina fueron reportadas más frecuentemente después de la terapia, en comparación con los pacientes que se encontraban en tratamiento con el comparador, que ocurrían más a menudo durante la terapia.

En un análisis combinado de todos los 13 ensayos de Fase 3 y 4 que incluyeron un medicamento de comparación, se presentaron muertes en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibían tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibían el medicamento de comparación. En un análisis combinado de estos ensayos, la diferencia en el riesgo de mortalidad, por cualquier causa, fue del 0,9% (IC 95% 0,1; 1,8) entre los pacientes tratados con tigeciclina y el medicamento de comparación. En un análisis combinado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso de estudio, la diferencia de la mortalidad ajustada por cualquier causa fue de 0,6% (IC 95% 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con el comparador. No se observaron diferencias significativas entre tigeciclina y el comparador por tipo de infección (ver Tabla 1). No se ha establecido muertes fueron resultado del empeoramiento de la infección o de las complicaciones de la infección o debido a las comorbilidades subyacentes.

Tabla 1: Sujetos con eventos adversos que produjeron la muerte por tipo de infección					
	-Tigeciclina-		-Medicamento de comparación-		Diferencia en el riesgo*
Tipo de Infección	n/N	%	n/N	%	% (IC 95%)
IPTBc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
IIAc	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4; 2,1)
NAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
NAH	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
No NAV ^a	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
NAV ^a	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9; 16,2)
PR	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1; 11,6)
IPD	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8; 2,2)
General No Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
General Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

IPTBc = Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos; IIAc = Infecciones intraabdominales complicadas; NAC = Neumonía adquirida en comunidad; NAH = Neumonía adquirida hospitalariamente; NAV = Neumonía asociada a ventilador; PR = patógenos resistentes; IPD = Infecciones de pie diabético.

* Diferencia entre los porcentajes de pacientes que murieron en los grupos de tratamiento con tigeciclina y con el medicamento de comparación. El IC 95% se calculó utilizando el Método de Puntuación de Wilson con corrección de continuidad.

** Estimado de diferencia de riesgo general ajustado (modelo de efectos aleatorios por peso del estudio) e IC 95%.

^a. Estos son subgrupos de la población con NAH.

Nota: Los ensayos incluyeron 300, 305, 900 (pacientes con IPTBc), 301, 306, 315, 316, 400 (pacientes con IIAc), 308 y 313 (pacientes con NAC), 311 (con NAH), 307 [Estudio de patógenos gram positivos resistentes en pacientes con SARM o enterococos resistentes a vancomicina (ERV)] y 319 (IPD con y sin osteomielitis).

Las reacciones adversas más comunes emergentes durante el tratamiento en pacientes tratados con tigeciclina fueron náusea 29,9% (19,3% leve; 9,2% moderada; 1,4% severa) y vómito 19,9% (12,1% leve; 6,8% moderado; 1,1% severo). En general, la náusea o vómito tuvieron una ocurrencia temprana (Días 1-2).

La discontinuación de la tigeciclina fue asociada con mayor frecuencia con náusea (1,6%) y vómito (1,3%).

Población pediátrica

Se obtuvieron datos de seguridad muy limitados de dos estudios farmacocinéticos

No se observaron problemas de seguridad nuevos o inesperados con la tigeciclina en estos estudios.

En un estudio farmacocinético abierto de dosis única ascendente, se investigó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de 8 a 16 años que se recuperaron recientemente de infecciones. El perfil de reacción adversa de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue generalmente consistente con el de los adultos.

La seguridad de la tigeciclina también se investigó en un estudio farmacocinético abierto de dosis múltiple ascendente en 58 niños de 8 a 11 años con IPTBc (n = 15), IIAc (n = 24) o neumonía adquirida en la comunidad (n = 19). El perfil de reacción adversa de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue generalmente consistente con el de los adultos, con la excepción de náuseas (48,3%), vómitos (46,6%) y lipasa elevada en suero (6,9%) que se observaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado solicita modificación de dosificación / posología, precauciones o advertencias, reacciones adversas y aprobación de información de inserto e información para prescribir versión basados en CDSv28.0 de 01Feb2022_v1.0 allegados mediante Radicado 20231152585, para el producto TYGACIL® INYECTABLE 50 MG VIAL, principio activo tigeciclina, en las indicaciones: *“La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos: infecciones ocasionadas por bacterias gram-positivas, gram-positivas resistentes, gram-negativas y gram-negativas resistentes, anaerobias y atípicas susceptibles a tigeciclina. Infecciones de la piel y tejidos blandos complicadas, incluyendo las causadas por staphylococcus auerus resistentes a la meticilina (sarm). Infecciones intraabdominales complicadas. Neumonía adquirida en la comunidad”.*

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

- Modificación de dosificación / posología
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nueva dosificación

Dosis y administración

El régimen de dosificación recomendado para tigeciclina es una dosis inicial de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 horas.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deben administrarse aproximadamente durante 30 a 60 minutos cada 12 horas.

La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para IPTBc, o para IIAc es de 5 a 14 días. La duración recomendada del tratamiento con tigeciclina para la NAC está entre 7 a 14 días. La duración de la terapia debe guiarse por la severidad y el sitio de la infección y el progreso clínico y bacteriológico del paciente.

Uso en pacientes con deterioro renal

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro renal o en pacientes bajo hemodiálisis

Uso en pacientes con deterioro hepático

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina en pacientes con deterioro hepático leve a moderado (Child Pugh A y Child Pugh B). Basados en el perfil farmacocinético de la tigeciclina en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C), la dosis de tigeciclina debe ajustarse a 100 mg seguida por 25 mg cada 12 horas. Los pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C) deben ser tratados con precaución y monitoreados en la respuesta al tratamiento.

Uso en niños

No se han llevado a cabo ensayos clínicos para establecer la seguridad y eficacia de tigeciclina en pacientes menores de 18 años. Por lo tanto, el uso en pacientes menores de 18 años no está recomendado a menos que no se encuentren disponibles otros medicamentos antibacterianos. Bajo estas circunstancias, se sugieren las siguientes dosis.

Los pacientes pediátricos de 8 a 11 años deberían recibir 1,2 mg/kg de tigeciclina cada 12 horas, en forma intravenosa a una dosis máxima de 50 mg de tigeciclina cada 12 horas.

Los pacientes pediátricos de 12 a 17 años deberían recibir 50 mg de tigeciclina cada 12 horas. Las infusiones intravenosas (IV) de tigeciclina deben ser administradas durante aproximadamente 30 a 60 minutos cada 12 horas.

Las dosis pediátricas propuestas de tigeciclina se eligieron con base en las concentraciones observadas en ensayos de farmacocinética, que incluyeron una pequeña cantidad de pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

En un análisis agrupado de 3900 sujetos que recibieron tigeciclina en estudios clínicos Fase 3 y 4, 1026 tenían una edad de 65 años y más. De estos, 419 tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales inesperadas entre estos sujetos y los de menor edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Raza y género

No es necesario el ajuste de la dosis de tigeciclina basado en la raza o el género

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración:

intravenosa

Nuevas precauciones o advertencias
Advertencias especiales

Un aumento en la mortalidad por cualquier causa se ha observado en los ensayos clínicos de Fase 3 y 4 en los pacientes tratados con tigeciclina versus los pacientes tratados con el comparador. En un análisis combinado de todos los 13 ensayos de Fase 3 y 4 que incluyeron un comparador, el 4,0% (150/3788) de los pacientes que estaban recibiendo tigeciclina murieron versus el 3,0% (110/3646) de los pacientes que estaban recibiendo el medicamento comparador, presentando una diferencia de riesgo no ajustada de 0,9% (IC 95% 0,1; 1,8). En un análisis combinado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso del ensayo, la diferencia de riesgo ajustada para la mortalidad por cualquier causa fue 0,6% (IC 95% 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con el comparador. La causa de este aumento no ha sido establecida. Este incremento de la mortalidad por cualquier causa debe considerarse cuando se estén seleccionado las diferentes opciones terapéuticas.

Se han reportado reacciones anafilácticas/ reacciones anafilactoides que pueden ser amenazantes para la vida con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo tigeciclina.

Los antibióticos de la clase de las glicilciclinas son similares estructuralmente a las tetraciclinas. Por lo tanto, la tigeciclina debe administrarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a los antibióticos de la clase de las tetraciclinas.

Los resultados de estudios con tigeciclina en ratas han mostrado cambio en la coloración ósea. La tigeciclina puede asociarse con cambio permanente del color de los dientes en humanos durante el desarrollo de estos.

Ha sido reportada colitis pseudomembranosa con casi todos los antibióticos, que puede variar en un rango de severidad de leve hasta amenazar la vida. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea subsecuente a la administración de cualquier antibiótico.

Deberá de tenerse precaución cuando se considere la monoterapia de tigeciclina en pacientes con IIAc secundaria a una perforación intestinal clínicamente aparente. En estudios Fase 3 y 4 de IIAc (n = 2775), 140/1382 sujetos tratados con tigeciclina y 142/1393 sujetos tratados con el comparador presentaron perforaciones intestinales. De esos sujetos, 8/140 sujetos tratados con tigeciclina y 8/142 sujetos tratados con el comparador desarrollaron sepsis/choque séptico. La relación de este resultado con el tratamiento no puede establecerse.

Se han reportado casos aislados de disfunción y deterioro hepático en pacientes tratados con tigeciclina.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los antibióticos de la clase glicilciclina son similares estructuralmente a los antibióticos de la clase tetraciclina y pueden tener efectos adversos similares. Tales efectos podrían incluir: fotosensibilidad, pseudotumor cerebri, pancreatitis y acción antianabólica (que ha llevado a un BUN incrementado, azotemia, acidosis e hiperfosfatemia).

Pancreatitis aguda, la cual puede ser fatal, (frecuencia: poco común) se ha presentado en asociación con el tratamiento con tigeciclina. El diagnóstico de pancreatitis aguda deberá ser considerado en pacientes que están tomando tigeciclina y puedan desarrollar signos, síntomas o anormalidades en las pruebas de laboratorio que sugieran pancreatitis aguda. Se han reportado casos en pacientes sin factores de riesgo conocidos de pancreatitis. Los pacientes usualmente presentan mejoría una vez que se discontinúa la tigeciclina. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con tigeciclina en pacientes en los que se sospeche la presencia de pancreatitis.

El monitoreo de los parámetros de coagulación de la sangre, incluyendo fibrinógeno sanguíneo, es recomendado previo al inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente en el transcurso del tratamiento.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la tigeciclina en pacientes con neumonía adquirida hospitalariamente (NAH). En un estudio de sujetos con NAH, los sujetos fueron aleatorizados para recibir tigeciclina (100 mg inicialmente, y después 50 mg cada doce horas) o un comparador. Además, se les permitió a los sujetos recibir terapias específicas adjuntas. El subgrupo de sujetos con neumonía asociada a ventilador (NAV) que recibieron tigeciclina tuvo menores tasas de cura (47,9% versus 70,1% para la población clínicamente evaluable) y una mortalidad mayor (25/131 [19,1%] versus 15/122 [12,3%] que el comparador. Los sujetos con NAV y bacteriemia al inicio del estudio, quienes recibieron tigeciclina, tuvieron mayor mortalidad (9/18 [50,0%] versus 1/13 [7,7%]) que el comparador.

Al igual que con otras preparaciones de antibióticos, el uso de este fármaco puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento. Si ocurre sobreinfección, deberán tomarse medidas apropiadas.

Población pediátrica

La experiencia clínica en el uso de tigeciclina para el tratamiento de infecciones en pacientes pediátricos de 8 años y mayores es muy limitada. En consecuencia, el uso en niños debe restringirse a aquellas situaciones clínicas en las que no se dispone de una terapia antibacteriana alternativa.

Las náuseas y los vómitos son reacciones adversas muy comunes en niños y adolescentes. Se debe prestar atención a la posible deshidratación.

El dolor abdominal se informa comúnmente en niños como en adultos. El dolor abdominal puede ser indicativo de pancreatitis. Si se desarrolla pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con tigeciclina.

Las pruebas de función hepática, los parámetros de coagulación, los parámetros de hematología, la amilasa y la lipasa deben controlarse antes del inicio del tratamiento con tigeciclina y regularmente durante el tratamiento.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tigeciclina no debe usarse en niños menores de 8 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este grupo de edad y porque la tigeciclina puede estar asociada con una decoloración permanente de los dientes.

Tygacil debe utilizarse sólo en aquellas situaciones en las que tratamientos alternativos no son adecuados.

Nuevas Reacciones Adversas

Las reacciones adversas esperadas están enumeradas de acuerdo con las categorías de frecuencia CIOMS:

Muy común	≥10%
Común	≥1% y <10%
Poco común	≥0,1% y <1%
Raro	≥0,01% y <0,1%
Muy raro	<0,01%

Frecuencia desconocida No puede ser estimada a partir de la información disponible
Se reportaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron tigeciclina:

<u>Clasificación por Órganos y Sistemas</u>	<u>Reacción Adversa</u>
<u>Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático</u>	
<u>Común</u>	<u>Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT), prolongación del tiempo de protrombina (PT), trombocitopenia</u>
<u>Poco común</u>	<u>Aumento de la relación normalizada internacional (INR)</u>
<u>Raro</u>	<u>Hipofibrinogenemia</u>
<u>Alteraciones en el Sistema Inmune</u>	
<u>Frecuencia desconocida</u>	<u>Reacción anafiláctica/reacción anafilactoide</u>
<u>Alteraciones del metabolismo y la nutrición</u>	
<u>Común</u>	<u>Hipoproteinemia, hipoglicemia,</u>

	disminución del apetito
Alteraciones del sistema nervioso	
Común	Mareos, cefalea
Alteraciones vasculares	
Común	Flebitis
Poco común	Tromboflebitis
Alteraciones respiratorias, torácicas y del mediastino	
Común	Neumonía
Alteraciones gastrointestinales	
Muy común	Náusea, vómito, diarrea
Común	Dolor abdominal, dispepsia
Poco común	Pancreatitis aguda
Alteraciones Hepatobiliares	
Común	Aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, Alanina aminotransferasa (ALT) incrementada*, hiperbilirrubinemia
Poco común	Ictericia
Frecuencia no determinada	Colestasis
Alteraciones de piel y tejidos subcutáneos	
Común	Prurito, erupción cutánea
Frecuencia desconocida	Reacciones severas de la piel, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson
Alteraciones generales y condiciones en el sitio de la inyección	
Común	Cicatrización anormal, reacción

	en el sitio de la inyección
Poco común	Inflamación, dolor, edema y flebitis en el sitio de la inyección
Exámenes de laboratorio	
Común	Amilasa incrementada, urea en sangre (BUN) incrementada.

***Anormalidades en la AST y la ALT en pacientes en tratamiento con tigeciclina fueron reportadas más frecuentemente después de la terapia, en comparación con los pacientes**

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que se encontraban en tratamiento con el comparador, que ocurrían más a menudo durante la terapia.

En un análisis combinado de todos los 13 ensayos de Fase 3 y 4 que incluyeron un medicamento de comparación, se presentaron muertes en el 4,0% (150/3788) de los pacientes que recibían tigeciclina y en el 3,0% (110/3646) de los pacientes que recibían el medicamento de comparación. En un análisis combinado de estos ensayos, la diferencia en el riesgo de mortalidad, por cualquier causa, fue del 0,9% (IC 95% 0,1; 1,8) entre los pacientes tratados con tigeciclina y el medicamento de comparación. En un análisis combinado de estos ensayos, basado en un modelo de efectos aleatorios por peso de estudio, la diferencia de la mortalidad ajustada por cualquier causa fue de 0,6% (IC 95% 0,1; 1,2) entre los pacientes tratados con tigeciclina y los tratados con el comparador. No se observaron diferencias significativas entre tigeciclina y el comparador por tipo de infección (ver Tabla 1). No se ha establecido muertes fueron resultado del empeoramiento de la infección o de las complicaciones de la infección o debido a las comorbilidades subyacentes.

Tabla 1: Sujetos con eventos adversos que produjeron la muerte por tipo de infección					
	-Tigeciclina-		-Medicamento de comparación-		Diferencia en el riesgo*
Tipo de Infección	n/N	%	n/N	%	% (IC 95%)
IPTBc	12/834	1,4	6/813	0,7	0,7 (-0,5; 1,9)
IIAc	42/1382	3,0	31/1393	2,2	0,8 (-0,4; 2,1)
NAC	12/424	2,8	11/422	2,6	0,2 (-2,3; 2,7)
NAH	66/467	14,1	57/467	12,2	1,9 (-2,6; 6,4)
No NAV ^a	41/336	12,2	42/345	12,2	0,0 (-5,1; 5,2)
NAV ^a	25/131	19,1	15/122	12,3	6,8 (-2,9; 16,2)
PR	11/128	8,6	2/43	4,7	3,9 (-9,1; 11,6)
IPD	7/553	1,3	3/508	0,6	0,7 (-0,8; 2,2)
General No Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,9 (0,1; 1,8)
General Ajustado	150/3788	4,0	110/3646	3,0	0,6 (0,1; 1,2)**

IPTBc = Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos; IIAc = Infecciones intraabdominales complicadas; NAC = Neumonía adquirida en comunidad; NAH = Neumonía adquirida hospitalariamente; NAV = Neumonía asociada a ventilador; PR = patógenos resistentes; IPD = Infecciones de pie diabético.

* Diferencia entre los porcentajes de pacientes que murieron en los grupos de tratamiento con tigeciclina y con el medicamento de comparación. El IC 95% se calculó utilizando el Método de Puntuación de Wilson con corrección de continuidad.

** Estimado de diferencia de riesgo general ajustado (modelo de efectos aleatorios por peso del estudio) e IC 95%.

^a. Estos son subgrupos de la población con NAH.

Nota: Los ensayos incluyeron 300, 305, 900 (pacientes con IPTBc), 301, 306, 315, 316, 400 (pacientes con IIAc), 308 y 313 (pacientes con NAC), 311 (con NAH), 307 [Estudio de

patógenos gram positivos resistentes en pacientes con SARM o enterococos resistentes a vancomicina (ERV)] y 319 (IPD con y sin osteomielitis).

Las reacciones adversas más comunes emergentes durante el tratamiento en pacientes tratados con tigeciclina fueron náusea 29,9% (19,3% leve; 9,2% moderada; 1,4% severa) y vómito 19,9% (12,1% leve; 6,8% moderado; 1,1% severo). En general, la náusea o vómito tuvieron una ocurrencia temprana (Días 1-2).

La discontinuación de la tigeciclina fue asociada con mayor frecuencia con náusea (1,6%) y vómito (1,3%).

Población pediátrica

Se obtuvieron datos de seguridad muy limitados de dos estudios farmacocinéticos

No se observaron problemas de seguridad nuevos o inesperados con la tigeciclina en estos estudios.

En un estudio farmacocinético abierto de dosis única ascendente, se investigó la seguridad de la tigeciclina en 25 niños de 8 a 16 años que se recuperaron recientemente de infecciones. El perfil de reacción adversa de la tigeciclina en estos 25 sujetos fue generalmente consistente con el de los adultos.

La seguridad de la tigeciclina también se investigó en un estudio farmacocinético abierto de dosis múltiple ascendente en 58 niños de 8 a 11 años con IPTBc (n = 15), IIAc (n = 24) o neumonía adquirida en la comunidad (n = 19). El perfil de reacción adversa de la tigeciclina en estos 58 sujetos fue generalmente consistente con el de los adultos, con la excepción de náuseas (48,3%), vómitos (46,6%) y lipasa elevada en suero (6,9%) que se observaron con mayor frecuencia en niños que en adultos.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

La tigeciclina puede causar mareos, lo cual puede perjudicar la habilidad para manejar y/u operar maquinaria.

Sobredosis

No hay información específica disponible para el tratamiento de sobredosis con tigeciclina. La administración intravenosa de tigeciclina como única dosis de 300 mg durante 60 minutos en voluntarios sanos resultó en una incidencia aumentada de náusea y vómito. En estudios de toxicidad realizados en ratones con una única dosis intravenosa de tigeciclina, la mediana de la dosis letal estimada (LD50) era de 124 mg/kg en machos y 98 mg/kg en hembras. En ratas, la LD50 era de 106 mg/kg para ambos sexos. La tigeciclina no es removida en cantidades significativas con la hemodiálisis.

La Sala encuentra que el interesado que, si bien no solicita modificación de indicaciones, incluye dos aclaraciones de uso:

- ***La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones del pie diabético (IPD).***
- ***La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital.***

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En consecuencia, la Sala recomienda que las indicaciones para el principio activo tigeciclina son las siguientes:

La tigeciclina está indicada para el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos:

- Infecciones ocasionadas por bacterias gram positivas, gram positivas resistentes, gram negativas y gram negativas resistentes, anaerobias y atípicas susceptibles a tigeciclina.
- Infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos (IPTBc), incluyendo las causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM).

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de infecciones del pie diabético (IPD).

- Infecciones intraabdominales complicadas (IIAc).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

La tigeciclina no está indicada para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital.

Por lo anterior, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.9.6 PRAVASTATINA 20 MG TABLETAS

Expediente : 19948683
Radicado : 20231152640
Fecha : 08/06/2023
Interesado : GENFAR S.A

Composición:
Cada tableta contiene 20 mg de pravastatina sódica BP

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones:
Coadyuvante en el tratamiento de hipercolesterolemia primaria, cuando la dieta y otras medidas han sido inadecuadas. Reductor del colesterol en hipercolesterolemia confirmada con trigliceridemia cuando la hipercolesterolemia es la anormalidad principal.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los componentes, enfermedad hepática aguda, embarazo, lactancia, menores de quince años de edad. Se desconoce la seguridad de este medicamento en tratamiento a largo plazo, por lo tanto, se debe hacer control periódico de la función hepática y cpk. Elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Información para prescribir versión CO_PRAVASTATINA_TAB REC_20MG _PI_L Fecha de revisión: 01 de Junio del 2023 allegado mediante radicado No. 20231152640

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de iniciar el tratamiento con pravastatina, deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes deben someterse a una dieta estándar hipolipemiente, que deberá mantenerse durante el tratamiento.

Pravastatina se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Hipercolesterolemia: el intervalo de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día. La respuesta terapéutica se evidencia en una semana y la respuesta máxima a una dosis determinada se alcanza transcurridas cuatro semanas, por lo que deben realizarse determinaciones periódicas de los lípidos y se debe ajustar la dosis en consecuencia. La dosis máxima es de 40 mg al día.

Prevención cardiovascular: en todos los estudios de morbi-mortalidad, la única dosis de inicio y mantenimiento estudiada fue de 40 mg al día.

Posología después de trasplantes: después de un trasplante de órgano, se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor (ver sección 2.5). Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica.

Niños y adolescentes (8-18 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica: el rango de dosis recomendado para niños y adolescentes entre 8 y 13 años es de 10 mg a 20 mg una vez al día, ya que no se han estudiado dosis mayores de 20 mg en esta población. Para los adolescentes entre 14 y 18 años el rango de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día (en el caso de las niñas y las adolescentes en edad fértil, ver sección 2.6; resultados del estudio clínico, ver sección 3.1).

Pacientes ancianos: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes a menos que haya factores de riesgo predisponentes.

Insuficiencia renal o hepática: en pacientes con alteración moderada o grave de la función renal o con alteración hepática significativa se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

día. La dosis debe ajustarse según la respuesta de los parámetros lipídicos y bajo supervisión médica.

Concomitancia con resina secuestradora de ácidos biliares. Administrar 1 hora antes o 4 horas después de la resina. Con ciclosporina con o sin inmunosupresores: 20mg/día y ajustar a 40mg con precaución.

Tratamiento concomitante: el efecto hipolipemiante de pravastatina sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de ácidos biliares (p. ej. colestiramina, colestipol). Pravastatina debe administrarse una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina.

Los pacientes en tratamiento con ciclosporina con o sin otros medicamentos inmunosupresores, deben iniciar la terapia con 20 mg de pravastatina una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando su límite se encuentre 3 veces por encima del límite superior de la normalidad.
- Embarazo y lactancia (ver sección 2.6), menores de quince años de edad.
- Se desconoce la seguridad de este medicamento en tratamiento a largo plazo, por lo tanto se debe hacer control periódico de la función hepática y CPK.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No se ha evaluado la eficacia de pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

El tratamiento no es adecuado cuando la hipercolesterolemia se debe a una elevación del colesterol-HDL. Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no se recomienda la combinación de pravastatina con fibratos.

En niños en edad prepuberal, antes de iniciar el tratamiento el médico debe valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del mismo.

Trastornos hepáticos: al igual que con otros agentes reductores del colesterol, se han observado incrementos moderados de los niveles de transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas hepáticas han vuelto a su nivel pretratamiento sin necesidad de suspender el tratamiento. Debe prestarse atención especial a los pacientes que presenten un incremento de los niveles de transaminasas y el tratamiento debe suspenderse si se presentan elevaciones de alanin-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que excedan tres veces el límite superior de la normalidad y se mantengan.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman una gran cantidad de alcohol.

Trastornos musculares: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), pravastatina se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiolisis. La posibilidad de miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares. En estos casos, se deben determinar los niveles de creatina-cinasa (CK) (ver a continuación). El tratamiento con estatinas debe interrumpirse temporalmente cuando los niveles de CK se encuentren 5 veces por encima del límite superior de la normalidad o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiolisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 100.000 pacientes/año). La rabdomiolisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente mortal que puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento y, que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobinuria.

Parece que el riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada fármaco (debido a diferencias en la lipofilia y la farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para tener interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interaccionan. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. La coadministración de estatinas y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto podría deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para pravastatina (ver sección 2.5). Cuando los síntomas musculares se asocian a tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 2.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC > 30 Kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Pravastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Pravastatina y ácido fusídico deber considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Determinación de la creatina-cinasa e interpretación:

En pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de la creatina-cinasa (CK) o de los niveles de otras enzimas musculares. Sin embargo, se recomienda la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en pacientes que presenten factores de predisposición especiales y en pacientes que desarrollen síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas, tal y como se describe a continuación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), la determinación deberá repetirse a los 5-7 días posteriores para confirmar estos resultados. La determinación de los niveles de CK se debe interpretar en el contexto de otros posibles factores que pueden producir lesión muscular transitoria, como el ejercicio físico intenso o traumatismo muscular.

Antes del inicio del tratamiento: se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También se debe valorar la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos que presenten otros factores de predisposición. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse y los resultados se deben volver a determinar a los 5-7 días posteriores. Los niveles basales de CK también pueden servir de referencia en caso de un incremento posterior durante el tratamiento con estatinas.

Durante el tratamiento: debe aconsejarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK. Si se detecta un nivel de CK significativamente elevado (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con estatinas se debe

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos y causan malestar continuo, incluso si los niveles de CK permanecen igual o por debajo de 5 veces el límite superior de la normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar la reintroducción de la estatina a la dosis más baja y bajo una estrecha vigilancia del paciente. Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en dicho paciente, no se recomienda reiniciar el tratamiento con estatinas.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes (ver sección 2.8). Pravastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se ha notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen miastenia gravis o miastenia ocular de novo o agravan la miastenia gravis preexistente (ver sección 2.8). La Pravastatina debe interrumpirse en caso de aparición de síntomas o empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recurrencias de los síntomas cuando se (re) administró la misma estatina o una diferente.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Ensayos clínicos: Pravastatina se ha estudiado a la dosis de 40 mg en siete estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a más de 21.000 pacientes tratados con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), que representan más de 47.000 pacientes/años de exposición a pravastatina. Aproximadamente se siguieron 19.000 pacientes durante una mediana de 4,8-5,9 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas; ninguna de ellas se produjo con una tasa superior al 0,3% en el grupo pravastatina en comparación con el grupo placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuentes: mareo, cefalea, trastornos del sueño, insomnio.
Frecuencia no conocida: Miastenia grave.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones de la visión (incluida visión borrosa y diplopía).
Frecuencia no conocida: Miastenia ocular.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: dispepsia/ardor, dolor abdominal, náuseas/vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria, anormalidades del cabello y del cuero cabelludo (incluyendo alopecia).

Trastornos musculoesqueléticos:

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: problemas de micción (como disuria, polaquiuria, nicturia).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: alteraciones sexuales.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: fatiga.

Acontecimientos de interés clínico especial:

Músculo esquelético: en los estudios clínicos se han notificado efectos sobre el sistema músculo esquelético, por ejemplo, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, calambres musculares, mialgia, debilidad muscular y elevaciones de los niveles de CK. El porcentaje de mialgia (1,4% pravastatina frente a 1,4% placebo) y debilidad muscular (0,1% pravastatina frente a < 0,1% placebo) y la incidencia de los niveles de CK 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y 10 veces por encima del límite superior de la normalidad en CARE, WOSCOP y LIPID fue similar a placebo (1,6% pravastatina frente a 1,6% placebo y 1,0% pravastatina frente a 1,0% placebo, respectivamente).

Efectos hepáticos: se han notificado elevaciones de las transaminasas séricas. En los tres estudios a largo plazo, controlados con placebo, CARE, WOSCOP y LIPID, aparecieron anormalidades marcadas de los niveles de ALT y AST (3 veces por encima del límite superior de la normalidad) con una frecuencia similar ($\leq 1,2\%$) en ambos grupos de tratamiento.

Postcomercialización

Además de las reacciones descritas anteriormente durante la experiencia postcomercialización de pravastatina se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras: polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, angioedema, síndrome de tipo lupus eritematoso.

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: ictericia, hepatitis, necrosis hepática fulminante.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: rabdomiólisis, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, miopatía (ver sección 2.4); miositis, polimiositis.

Casos aislados de trastornos tendinosos, alguna vez complicado con rotura.

Otras posibles reacciones adversas:

- Pesadillas
- Pérdida de la memoria - Depresión
- Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento prolongado.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fibratos: el uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a la aparición de miopatía. Se ha notificado un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares, incluyendo rabdomiólisis cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (p. ej. gemfibrozilo, fenofibrato) (ver sección 2.4). Si esta combinación fuera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que se encuentren en tratamiento con esta combinación.

Colestiramina/Colestipol: la administración concomitante originó un descenso de aproximadamente, el 40% al 50% de la biodisponibilidad de pravastatina. Cuando pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de colestiramina o una hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico.

Ciclosporina: la administración concomitante de pravastatina y ciclosporina produce un incremento, aproximadamente, de 4 veces la exposición sistémica a pravastatina. Sin embargo, en algunos pacientes, el incremento de la exposición a pravastatina puede ser mayor. Se recomienda un control clínico y bioquímico de los pacientes que estén recibiendo esta combinación.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Warfarina y otros anticoagulantes orales: la biodisponibilidad de pravastatina en el estado de equilibrio no se alteró después de su administración con warfarina. La administración crónica de los dos productos no produjo ningún cambio en el efecto anticoagulante de la warfarina.

Productos metabolizados por el citocromo P450: pravastatina no se metaboliza de manera clínicamente significativa por el sistema del citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de pravastatina, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Se ha demostrado específicamente la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas con pravastatina y otros productos, especialmente aquellos que son sustratos/inhibidores de CYP3A4, tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo e inhibidores de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol).

En uno de los dos estudios de interacción con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la Cmax (121%) de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la Cmax (127%). Aunque no fueron modificaciones relevantes, se debe tener precaución especial cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Pravastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Otros productos: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando se administró pravastatina en estudios de interacción con ácido acetilsalicílico, antiácidos (una hora antes de pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231152640 se solicita evaluación y aprobación de la actualización de información para prescribir en las secciones de indicaciones, dosificación, contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones, composición, fertilidad embarazo y lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas, sobredosis, propiedades farmacológicas (propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas), datos preclínicos de seguridad e información general para pravastatina tableta con 20 mg.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / posología**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- **Modificación en interacciones**

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Antes de iniciar el tratamiento con pravastatina, deben descartarse causas secundarias de hipercolesterolemia y los pacientes deben someterse a una dieta estándar hipolipemiente, que deberá mantenerse durante el tratamiento.

Pravastatina se administra por vía oral una vez al día, preferiblemente por la noche, sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Hipercolesterolemia: el intervalo de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día. La respuesta terapéutica se evidencia en una semana y la respuesta máxima a una dosis determinada se alcanza transcurridas cuatro semanas, por lo que deben realizarse determinaciones periódicas de los lípidos y se debe ajustar la dosis en consecuencia. La dosis máxima es de 40 mg al día.

Prevención cardiovascular: en todos los estudios de morbi-mortalidad, la única dosis de inicio y mantenimiento estudiada fue de 40 mg al día.

Posología después de trasplantes: después de un trasplante de órgano, se recomienda una dosis inicial de 20 mg al día en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Dependiendo de la respuesta de los parámetros lipídicos, la dosis puede ajustarse hasta 40 mg bajo estrecha supervisión médica.

Niños y adolescentes (8-18 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigótica: el rango de dosis recomendado para niños y adolescentes entre 8 y 13 años es de 10 mg a 20 mg una vez al día, ya que no se han estudiado dosis mayores de 20 mg en esta población. Para los adolescentes entre 14 y 18 años el rango de dosis recomendado es de 10 mg a 40 mg una vez al día (en el caso de las niñas y las adolescentes en edad fértil, ver sección 2.6; resultados del estudio clínico, ver sección 3.1).

Pacientes ancianos: no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes a menos que haya factores de riesgo predisponentes.

Insuficiencia renal o hepática: en pacientes con alteración moderada o grave de la función renal o con alteración hepática significativa se recomienda administrar una dosis inicial de 10 mg al día. La dosis debe ajustarse según la respuesta de los parámetros lipídicos y bajo supervisión médica.

Concomitancia con resina secuestradora de ácidos biliares. Administrar 1 hora antes o 4 horas después de la resina. Con ciclosporina con o sin inmunosupresores: 20 mg/día y ajustar a 40 mg con precaución.

Tratamiento concomitante: el efecto hipolipemiente de pravastatina sobre el colesterol total y el colesterol-LDL aumenta cuando se asocia con una resina secuestradora de

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

ácidos biliares (p. ej. colestiramina, colestipol). Pravastatina debe administrarse una hora antes o, al menos, cuatro horas después de la resina.

Los pacientes en tratamiento con ciclosporina con o sin otros medicamentos inmunosupresores, deben iniciar la terapia con 20 mg de pravastatina una vez al día y el ajuste de la dosis a 40 mg debe hacerse con precaución.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedad hepática activa, incluyendo elevaciones persistentes e inexplicables de las transaminasas séricas cuando su límite se encuentre 3 veces por encima del límite superior de la normalidad.
- Embarazo y lactancia, menores de quince años de edad.
- Se desconoce la seguridad de este medicamento en tratamiento a largo plazo, por lo tanto, se debe hacer control periódico de la función hepática y CPK.

Nuevas precauciones o advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No se ha evaluado la eficacia de pravastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica.

El tratamiento no es adecuado cuando la hipercolesterolemia se debe a una elevación del colesterol-HDL. Como sucede con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, no se recomienda la combinación de pravastatina con fibratos.

En niños en edad prepuberal, antes de iniciar el tratamiento el médico debe valorar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo del mismo.

Trastornos hepáticos: al igual que con otros agentes reductores del colesterol, se han observado incrementos moderados de los niveles de transaminasas hepáticas. En la mayoría de los casos, los niveles de transaminasas hepáticas han vuelto a su nivel pretratamiento sin necesidad de suspender el tratamiento. Debe prestarse atención especial a los pacientes que presenten un incremento de los niveles de transaminasas y el tratamiento debe suspenderse si se presentan elevaciones de alanin-aminotransferasa (ALT) y de aspartato-aminotransferasa (AST) que excedan tres veces el límite superior de la normalidad y se mantengan.

Pravastatina debe administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o que consuman una gran cantidad de alcohol.

Trastornos musculares: al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), pravastatina se ha asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente, rabdomiólisis. La posibilidad de miopatía debe valorarse en cualquier paciente que se encuentre en tratamiento con estatinas y que presente síntomas musculares inexplicados como dolor o sensibilidad, debilidad muscular o calambres musculares. En estos casos, se deben determinar los niveles de creatina-cinasa (CK) (ver a continuación).

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El tratamiento con estatinas debe interrumpirse temporalmente cuando los niveles de CK se encuentren 5 veces por encima del límite superior de la normalidad o cuando aparezcan síntomas clínicos severos. La aparición de rabdomiólisis, con o sin fallo renal secundario, ocurre muy raramente (aproximadamente 1 caso entre 100.000 pacientes/año). La rabdomiólisis es un trastorno agudo del músculo esquelético potencialmente mortal que puede desarrollarse en cualquier momento durante el tratamiento y, que se caracteriza por una destrucción masiva de músculo asociada a un aumento importante de la CK (normalmente entre 30 ó 40 veces por encima del límite superior de la normalidad) seguida de mioglobulinuria.

Parece que el riesgo de aparición de miopatía asociado al tratamiento con estatinas es dependiente de la exposición y, por tanto, puede variar con cada fármaco (debido a diferencias en la lipofilia y la farmacocinética), incluyendo su posología y su capacidad para tener interacciones medicamentosas. Aunque no hay una contraindicación muscular para la prescripción de una estatina, determinados factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular y, por tanto, justificar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo y un control médico especial. En estos pacientes está indicada la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento con estatinas (ver a continuación).

El riesgo y la intensidad de los trastornos musculares durante el tratamiento con estatinas aumentan con la administración concomitante de medicamentos que interaccionan. El uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a miopatía. En general, debe evitarse la administración conjunta de una estatina y fibratos. La coadministración de estatinas y ácido nicotínico también debe administrarse con precaución. Se ha descrito también un aumento de la incidencia de miopatía en pacientes que reciben otras estatinas en combinación con inhibidores del metabolismo del citocromo P450. Esto podría deberse a interacciones farmacocinéticas que no se han documentado para pravastatina (ver sección 2.5). Cuando los síntomas musculares se asocian a tratamiento con estatinas, normalmente suelen resolverse después de la suspensión del tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver sección 2.8). Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus

Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto, no debe ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/L, IMC>30Kg/m², aumento de triglicéridos, hipertensión) deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pravastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento. En pacientes en los que se considera esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación (ver sección 2.5). Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

El tratamiento con estatinas podrá ser reintroducido siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria la utilización de ácido fusídico sistémico de acción prolongada, por ejemplo, para el tratamiento de infecciones graves, la administración conjunta de Pravastatina y ácido fusídico deber considerarse caso por caso y bajo estrecha supervisión médica.

Determinación de la creatina-cinasa e interpretación:

En pacientes asintomáticos en tratamiento con estatinas no se recomienda realizar determinaciones rutinarias de la creatina-cinasa (CK) o de los niveles de otras enzimas musculares. Sin embargo, se recomienda la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en pacientes que presenten factores de predisposición especiales y en pacientes que desarrollen síntomas musculares durante el tratamiento con estatinas, tal y como se describe a continuación. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), la determinación deberá repetirse a los 5-7 días posteriores para confirmar estos resultados. La determinación de los niveles de CK se debe interpretar en el contexto de otros posibles factores que pueden producir lesión muscular transitoria, como el ejercicio físico intenso o traumatismo muscular.

Antes del inicio del tratamiento: se debe tener precaución en pacientes que presenten factores de predisposición como insuficiencia renal, hipotiroidismo, historia previa de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato, historia personal o familiar de enfermedades musculares hereditarias o abuso de alcohol. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento. También se debe valorar la determinación de los niveles de CK antes de comenzar el tratamiento en personas mayores de 70 años, especialmente en aquellos que presenten otros factores de predisposición. Si los niveles basales de CK están significativamente elevados (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento no deberá instaurarse y los resultados se deben volver a determinar a los 5-7 días posteriores. Los niveles basales de CK también pueden servir de referencia en caso de un incremento posterior durante el tratamiento con estatinas.

Durante el tratamiento: debe aconsejarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor muscular, sensibilidad, debilidad o calambres musculares inexplicados. En estos casos, se deben determinar los niveles de CK. Si se detecta un nivel de CK significativamente elevado (5 veces por encima del límite superior de la normalidad), el tratamiento con estatinas se debe interrumpir. También se debe valorar la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son severos y causan malestar continuo, incluso si los niveles de CK permanecen igual o por debajo de 5 veces el límite superior de la normalidad. Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considerar la reintroducción de la estatina a la dosis más baja y bajo una estrecha vigilancia del paciente. Si se sospecha una enfermedad muscular hereditaria en dicho paciente, no se recomienda reiniciar el tratamiento con estatinas.

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Se ha notificado en unos pocos casos que las estatinas inducen la aparición de novo o agravan la miastenia grave o la miastenia ocular preexistentes. Pravastatina debe interrumpirse en caso de empeoramiento de los síntomas. Se ha notificado recaídas cuando se administró (o se volvió a administrar) la misma estatina o una diferente.

En algunos casos, se ha informado que las estatinas inducen miastenia gravis o miastenia ocular de novo o agravan la miastenia gravis preexistente. La Pravastatina debe interrumpirse en caso de aparición de síntomas o empeoramiento de los síntomas. Se han notificado recurrencias de los síntomas cuando se (re) administró la misma estatina o una diferente.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas mencionadas a continuación se encuentran agrupadas, según su frecuencia, en: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Ensayos clínicos: Pravastatina se ha estudiado a la dosis de 40 mg en siete estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a más de 21.000 pacientes tratados con pravastatina (N=10.764) o placebo (N=10.719), que representan más de 47.000 pacientes/años de exposición a pravastatina. Aproximadamente se siguieron 19.000 pacientes durante una mediana de 4,8-5,9 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas; ninguna de ellas se produjo con una tasa superior al 0,3% en el grupo pravastatina en comparación con el grupo placebo.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: mareo, cefalea, trastornos del sueño, insomnio.

Frecuencia no conocida: Miastenia grave.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: alteraciones de la visión (incluida visión borrosa y diplopía).

Frecuencia no conocida: Miastenia ocular.

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: dispepsia/ardor, dolor abdominal, náuseas/vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes: prurito, exantema, urticaria, anormalidades del cabello y del cuero cabelludo (incluyendo alopecia).

Trastornos musculoesqueléticos:

Frecuencia no conocida: Miopatía necrotizante inmunomediada

Trastornos renales y urinarios:

Poco frecuentes: problemas de micción (como disuria, polaquiuria, nicturia).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: Poco frecuentes: alteraciones sexuales.

Trastornos generales:

Poco frecuentes: fatiga.

Acontecimientos de interés clínico especial:

Músculo esquelético: en los estudios clínicos se han notificado efectos sobre el sistema músculo esquelético, por ejemplo, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, calambres musculares, mialgia, debilidad muscular y elevaciones de los niveles de CK. El porcentaje de mialgia (1,4% pravastatina frente a 1,4% placebo) y debilidad muscular (0,1% pravastatina frente a < 0,1% placebo) y la incidencia de los niveles de CK 3 veces por encima del límite superior de la normalidad y 10 veces por encima del límite superior de la normalidad en CARE, WOSCOP y LIPID fue similar a placebo (1,6% pravastatina frente a 1,6% placebo y 1,0% pravastatina frente a 1,0% placebo, respectivamente).

Efectos hepáticos: se han notificado elevaciones de las transaminasas séricas. En los tres estudios a largo plazo, controlados con placebo, CARE, WOSCOP y LIPID, aparecieron anormalidades marcadas de los niveles de ALT y AST (3 veces por encima del límite superior de la normalidad) con una frecuencia similar ($\leq 1,2\%$) en ambos grupos de tratamiento.

Postcomercialización

Además de las reacciones descritas anteriormente durante la experiencia postcomercialización de pravastatina se han notificado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras: polineuropatía periférica, particularmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado, parestesia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, angioedema, síndrome de tipo lupus eritematoso.

Trastornos gastrointestinales:

Muy raras: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Muy raras: ictericia, hepatitis, necrosis hepática fulminante.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy raras: rabdomiólisis, que puede estar asociada con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía; miositis, polimiositis.

Casos aislados de trastornos tendinosos, alguna vez complicado con rotura.

Otras posibles reacciones adversas:

- **Pesadillas**
- **Pérdida de la memoria - Depresión**
- **Casos aislados de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamiento prolongado.**
- **Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L, el IMC > 30 kg/m², triglicéridos elevados, antecedentes de hipertensión arterial).**

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Fibratos: el uso de fibratos solos se asocia ocasionalmente a la aparición de miopatía. Se ha notificado un aumento del riesgo de reacciones adversas musculares, incluyendo rabdomiólisis cuando los fibratos se administran conjuntamente con otras estatinas. Ya que estas reacciones adversas no se pueden descartar con pravastatina debe evitarse, generalmente, el uso combinado de pravastatina y fibratos (p. ej. gemfibrozilo, fenofibrato). Si esta combinación fuera necesaria, hay que realizar un cuidadoso control clínico y de los niveles de CK en los pacientes que se encuentren en tratamiento con esta combinación.

Colestiramina/Colestipol: la administración concomitante originó un descenso de aproximadamente, el 40% al 50% de la biodisponibilidad de pravastatina. Cuando pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de colestiramina o una hora antes que colestipol y una comida estándar, no se observó una disminución clínicamente significativa en la biodisponibilidad o en el efecto terapéutico.

Ciclosporina: la administración concomitante de pravastatina y ciclosporina produce un incremento, aproximadamente, de 4 veces la exposición sistémica a pravastatina. Sin embargo, en algunos pacientes, el incremento de la exposición a pravastatina puede ser mayor. Se recomienda un control clínico y bioquímico de los pacientes que estén recibiendo esta combinación.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Warfarina y otros anticoagulantes orales: la biodisponibilidad de pravastatina en el estado de equilibrio no se alteró después de su administración con warfarina. La administración crónica de los dos productos no produjo ningún cambio en el efecto anticoagulante de la warfarina.

Productos metabolizados por el citocromo P450: pravastatina no se metaboliza de manera clínicamente significativa por el sistema del citocromo P450. Por esta razón, los productos que se metabolizan por, o que inhiben el sistema del citocromo P450 se pueden añadir a un régimen de tratamiento estable con pravastatina sin producir cambios significativos en los niveles plasmáticos de pravastatina, a diferencia de lo observado con otras estatinas. Se ha demostrado específicamente la ausencia de interacciones farmacocinéticas significativas con pravastatina y otros productos, especialmente aquellos que son sustratos/inhibidores de CYP3A4, tales como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, zumo de pomelo e inhibidores de CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol).

En uno de los dos estudios de interacción con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (70%) y la Cmax (121%) de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y la Cmax (127%). Aunque no fueron modificaciones relevantes, se debe tener precaución especial cuando se administra pravastatina con eritromicina o claritromicina.

Ácido fusídico

El riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es necesario, el uso de Pravastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Otros productos: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando se administró pravastatina en estudios de interacción con ácido acetilsalicílico, antiácidos (una hora antes de pravastatina), ácido nicotínico o probucol.

La Sala encuentra que el interesado propone textos diferentes en las indicaciones aprobadas.

La Sala considera inconveniente incluir en las indicaciones el texto *“Reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular...”*, se presta a una interpretación inadecuada de la información; la Sala ha aclarado en varias ocasiones que:

“...en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *“Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento”*, la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindicuen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada”.

La Sala recomienda que las indicaciones para el principio activo pravastatina son las siguientes:

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, junto con la dieta, cuando la respuesta a la dieta y a otros tratamientos no farmacológicos (p.ej. ejercicio, reducción de peso) es inadecuada. Para hipercolesterolemia heterocigota familiar desde 8 años.
- Tratamiento de la hiperlipidemia postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor después de trasplante de órganos sólidos
- Tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Por lo anterior, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

**3.1.9.7 PACLITA XEL 30 MG SOLUCION INYECTABLE
PACLITAXEL 100 MG SOLUCION INYECTABLE
PACLITAXEL 300 MG**

Expediente : 19976518 / 19976519 / 19991105
Radicado : 20231076639 / 20231076665 / 20231076674
Fecha : 24/03/2023
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Composición:

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Cada vial de 5 ml contiene 30 mg de paclitaxel
- Cada vial de solución inyectable por 17 ml contiene paclitaxel 100,00 mg
- Cada vial contiene PACLITAXEL EQUIVALENTE A PACLITAXEL BASE ANHIDRO 300 mg

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Cáncer metastásico del ovario resistente a las sales de platino alternativo o coadyuvante en el tratamiento de carcinoma avanzado de seno que no ha respondido a otros tratamientos. Tratamiento coadyuvante de cáncer de pulmón de células no pequeñas (nsccl).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al paclitaxel u otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxietilado, embarazo, lactancia, pacientes con neutropenia con menos de 1500 células/mm³, en pacientes con trastornos de conducción cardíaca. Antes del tratamiento las pacientes deben ser premedicadas con corticosteroides y antihistamínicos se requieren evaluaciones hematológicas periódicas.

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 / posología
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación en interacciones
- Inserto Versión SmPc EXP/00/2018 allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

Nota: No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con equipos o dispositivos de PVC plastificado utilizados para preparar soluciones para perfusión.

Para minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato], que puede lixivarse de las bolsas o equipos de infusión de PVC, las soluciones inyectables de paclitaxel diluidas deben almacenarse en frascos (vidrio, polipropileno) o bolsas de plástico (polipropileno, poliolefina) y administrarse a través de equipos de administración revestidos de polietileno.

Todos los pacientes deben ser tratado previamente antes de iniciar el tratamiento con corticosteroides, difenhidramina y antagonistas del H₂. A los pacientes que han experimentado severas reacciones de hipersensibilidad en Paclitaxel, no se les debe administrar. Se puede presentar reacciones anafilácticas y hasta fetales.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de ovario: Pacientes que no han sido tratadas previamente, dar uno de los siguientes tratamientos cada 3 semanas:

- Administrar IV en 3 horas con 175 mg/m² seguido por 75 mg/m² de cisplatino.
- Administrar IV en 24 horas con 135 mg/m² seguido por 75 mg/m² de cisplatino.

En pacientes previamente tratados con quimioterapia:

135 mg/m² o 175 mg/m² IV en 3 horas cada 3 semanas.

Cáncer de pecho:

- Como coadyuvante en el tratamiento de cáncer de pecho nódulo positivo:

175 mg/m² IV en 3 horas cada 3 semanas por 4 cursos administrados secuencialmente con doxorrubicina junto con quimioterapia. En la prueba clínica se usaron 4 cursos de doxorrubicina con ciclofosfamida.

- En la enfermedad metastásica después de que la quimioterapia ha fracasado o recaída después de seis meses de quimioterapia: 175 mg/m² IV en 3 horas cada 3 semanas.

Cáncer de pulmón de células que no sean pequeñas: El régimen recomendado, es la administración cada 3 semanas de paclitaxel administrado por vía intravenosa durante 24 horas a una dosis de 135 mg/m² seguido por 75 mg/m² de cisplatino.

Para la terapia de pacientes con tumores sólidos (ovario, seno, y NSCLC), no deberían repetirse los cursos de paclitaxel hasta que el recuento de neutrófilos sea de por lo menos 1,500 células/mm³ y el recuento de plaquetas sea de por lo menos 100,000 células/mm³. Paclitaxel no debería suministrarse a pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA si el recuento de neutrófilos de línea base o subsiguiente es menor que 1000 células/mm³. Los pacientes que experimentan neutropenia severa (neutrófilos < 500 células/mm³ por una semana o más tiempo) o neuropatía periférica severa durante la terapia con paclitaxel deberían tener reducción de dosificación en 20 % para los cursos subsiguientes de paclitaxel. La incidencia de neurotoxicidad y la severidad de neutropenia aumentan con la dosis.

DAÑO HEPÁTICO:

Los pacientes con deterioro hepático pueden estar en riesgo aumentado de toxicidad, particularmente mielosupresión grado III-IV.

Los pacientes deberían ser monitoreados de forma cercana en cuanto al desarrollo de mielosupresión profunda.

Nuevas Contraindicaciones

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al paclitaxel y otros medicamentos que contengan aceite de castor polioxetilado 35.

Paclitaxel no debería suministrarse en pacientes con tumores sólidos que presentan recuento de neutrófilos de línea base de < 1500 células/mm³ o en pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA con recuentos basales de neutrófilos < 1000 células/mm³

Nuevas precauciones o advertencias

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS ESPECIALES DE USO:

Se han reportado anafilaxis y reacciones de hipersensibilidad severas caracterizadas por disnea e hipotensión que requieren tratamiento, angioedema, y urticaria generalizada en 2 % - 4 % de los pacientes que reciben paclitaxel. Han ocurrido reacciones fatales en pacientes a pesar de la medicación previa. Todos los pacientes deberían ser tratados previamente con corticosteroides, difenhidramina y Antagonistas H2. Los pacientes que experimentan reacciones severas de hipersensibilidad a paclitaxel no deberían ser desafiados nuevamente con el medicamento.

La supresión de la médula ósea (principalmente neutropenia) es dependiente de la dosis y es la toxicidad que limita la dosis. Se han reportado nadires de neutrófilos a una mediana de 11 días. Paclitaxel no debería administrarse a los pacientes con recuentos de neutrófilos de la línea base menores a 1500 células/mm³ (< 1000 células/mm³ para pacientes con KS). El monitoreo frecuente de los recuentos sanguíneos debería instituirse durante el tratamiento con paclitaxel. Los pacientes no deberían ser tratados nuevamente con ciclos subsiguientes de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel de > 1500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel de $> 100,000$ células/mm³.

Se han documentado anormalidades severas de la conducción en menos de 1 % de los pacientes durante la terapia con paclitaxel y en algunos casos que requieren colocación de marcapasos. Si los pacientes desarrollan anormalidades significativas en la conducción durante la administración de paclitaxel, debería administrarse la terapia apropiada y debería llevarse a cabo un monitoreo cardíaco continuo durante la terapia subsiguiente con paclitaxel.

No se recomienda el contacto de concentrado no diluido con los equipos o dispositivos de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado utilizados para preparar soluciones para infusiones. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al plastificante DEHP [di-(2-etilhexil)ftalato], el cual puede ser lixiviado a partir de las bolsas o conjuntos de infusión de PVC, las soluciones diluidas de paclitaxel deberían almacenarse preferiblemente en botellas (vidrio, polipropileno) o bolsas plásticas (polipropileno, poliolefina) y administrarse mediante conjuntos de administración revestidos con polietileno.

Paclitaxel debería administrarse a través de un filtro en línea con una membrana micro porosa no mayor que 0.22 micras. El uso de dispositivos de filtro tales como los filtros IVEX-2 que incorporan mangueras cortas de entrada y salida recubiertas con PVC no ha resultado en lixiviación significativa de DEHP.

HEMATOLÓGICAS:

El tratamiento con paclitaxel no debe administrarse a pacientes con recuentos basales de neutrófilos inferiores a 1.500 células/mm³. Para controlar la aparición de mielotoxicidad, se recomienda realizar recuentos frecuentes de células de sangre periférica en todos los pacientes que reciban paclitaxel.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se debe volver a tratar a los pacientes con ciclos posteriores de paclitaxel hasta que los neutrófilos se recuperen a un nivel >1500 células/mm³ y las plaquetas se recuperen a un nivel >100.000 células/mm³. En caso de neutropenia grave (<500 células/mm³ durante siete días o más) durante un ciclo de tratamiento con paclitaxel, se recomienda una reducción del 20% de la dosis en los ciclos posteriores.

Reacciones de hipersensibilidad:

Los pacientes con una historia de reacciones de hipersensibilidad severa a productos que contienen paclitaxel u otros medicamentos formulados en Aceite de ricino Polioxyl 35 no deberían ser tratados con Paclitaxel.

Con el fin de evitar la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad severa, todos los pacientes tratados con Paclitaxel deberían ser medicados previamente con corticosteroides (tales como dexametasona), difenhidramina y Antagonistas H2 (tales como cimetidina o ranitidina).

Síntomas menores tales como rubor, reacciones de la piel, disnea, hipotensión, o taquicardia no requieren la interrupción de la terapia. Sin embargo, reacciones severas, tales como hipotensión que requiere tratamiento, disnea que requiere broncodilatadores, angioedema, o urticaria generalizada requieren suspensión inmediata de paclitaxel y terapia sintomática agresiva. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa no deberían ser desafiados nuevamente con paclitaxel.

CARDIOVASCULARES:

Se ha reportado hipotensión, bradicardia e hipertensión durante la administración de paclitaxel, pero generalmente no requieren tratamiento.

Ocasionalmente, las infusiones de paclitaxel deben interrumpirse o suspenderse debido a hipertensión inicial o recurrente. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales, especialmente durante la primera hora de infusión de paclitaxel. No se requiere monitorización cardíaca continua, excepto en pacientes con anomalías graves de la conducción.

Cuando se utiliza paclitaxel en combinación con doxorubicina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se recomienda la monitorización de la función cardíaca.

Sistema nervioso:

Aunque la ocurrencia de neuropatía periférica es frecuente, el desarrollo de sintomatología severa es inusual y requiere una reducción de dosis de 20 % para todos los cursos subsiguientes de paclitaxel.

Paclitaxel contiene alcohol deshidratado (etanol anhidro); debería darse consideración a posibles efectos en el CNS y otros efectos del alcohol.

HEPÁTICAS:

Existe evidencia limitada de que la mielo toxicidad de paclitaxel puede ser exacerbada en pacientes con bilirrubina sérica total > 2 veces ULN. Debería tenerse precaución extrema cuando se administra paclitaxel a tales pacientes, con reducción de dosis según se recomienda en dosificación y administración.

Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y constaban de eritema, sensibilidad, cambio de color de la piel, o hinchazón en el sitio de inyección.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis, y fibrosis se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel.

Un tratamiento específico para reacciones de extravasación no se conoce en este momento. Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear de forma cercana el sitio de infusión en busca de posible infiltración durante la administración del medicamento.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad de paclitaxel en niños no ha sido establecida.

Se han presentado informes de toxicidad del Sistema nervioso central (CNS) (raramente asociados con muerte). Debe considerarse en la valoración de la seguridad de paclitaxel para uso en esta población.

Uso geriátrico:

En la mayoría de los estudios, la mielosupresión severa fue más frecuente en pacientes ancianos; en algunos estudios, la neuropatía severa fue más común en pacientes ancianos.

Eventos cardiovasculares. Estimados de eficacia parecieron similares en pacientes ancianos y en pacientes más jóvenes.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo:

Embarazo Categoría D

Paclitaxel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Administración de paclitaxel. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. En caso de que se utilice Paclitaxel durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, la paciente debería ser informada en cuanto al peligro potencial. Las mujeres potencialmente fértiles deberían ser advertidas para evitar quedar embarazadas.

Madres lactantes:

No se conoce si el medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

graves en lactantes, se recomienda que se suspenda la lactancia cuando se recibe terapia con paclitaxel.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Este producto medicinal contiene alcohol, lo cual puede deteriorar la capacidad para conducir u operar máquinas.

Nuevas Reacciones Adversas

EVENTOS ADVERSOS (por sistema corporal):

La siguiente discusión se refiere a la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en estudios clínicos.

Hematológicas:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del horario y generalmente fue reversible de forma rápida.

La fiebre fue frecuente (12 % de todos los cursos de tratamiento). Episodios infecciosos ocurrieron en 30 % de todos los pacientes y 9 % de todos los cursos; estos episodios fueron fatales en 1 % de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis.

Trombocitopenia fue no común, episodios de sangrado fueron reportados en 4 % de todos los cursos y por 14 % de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estaba relacionada con la dosis y horario de la Inyección de paclitaxel.

Anemia ($Hb < 11$ g/dL) se observó en 78 % de todos los pacientes y fue severa ($Hb < 8$ g/dL) en 16 % de los casos. No se observó ninguna relación consistente entre la dosis u horario y la frecuencia de anemia.

Entre todos los pacientes con hemoglobina normal en la línea base, 69 % resultaron anémicos en el estudio, pero solamente 7 % presentaron anemia severa. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos en 25 % de todos los pacientes y en 12 % de aquellos con niveles de hemoglobina normal en la línea base.

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs):

Reacciones de hipersensibilidad se observaron en 20 % de todos los cursos y en 41 % de todos los pacientes. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, rubor, dolor de pecho, y taquicardia. Dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis, e hipertensión también se observaron.

Las reacciones de hipersensibilidad menores constaban principalmente de rubor (28%), sarpullido (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%), e hipertensión (1%). La

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

frecuencia de reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el periodo de tratamiento.

Se han reportado escalofríos, shock, y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares:

Hipotensión, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 12 % de todos los pacientes. Bradicardia, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 3 % de todos los pacientes y 1 % de todos los cursos. Las modificaciones del ECG reportadas de manera más frecuente fueron anomalías no específicas de repolarización, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, y latidos prematuros.

Entre los pacientes con ECGs normales en la línea base, la terapia previa con antraciclinas no influyó en la frecuencia de anomalías del ECG.

Casos de infarto del miocardio se han reportado de forma rara. Insuficiencia cardíaca congestiva, incluyendo disfunción cardíaca y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o insuficiencia ventricular, se han reportado usualmente en pacientes quienes habían recibido otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Se han reportado fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Respiratorias:

Raros informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, y embolia pulmonar se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Raros informes de neumonitis por radiación se han recibido de pacientes que recibían radioterapia simultánea.

Se han reportado efusión pleural e insuficiencia respiratoria.

Neurológicas:

Diferentes a neuropatía periférica, eventos neurológicos graves a continuación de la administración de paclitaxel han sido raros (< 1%) y han incluido convulsiones de gran mal, síncope, ataxia, y neuro encefalopatía.

Se ha reportado neuropatía autonómica que resulta en íleo paralítico.

También se han reportado trastornos del nervio óptico y/o visual (escotoma centelleante), particularmente en pacientes quienes habían recibido dosis más altas que aquellas recomendadas.

Estos efectos generalmente han sido reversibles. Sin embargo, informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes han sugerido daño persistente del nervio óptico. Informes de ototoxicidad (pérdida auditiva y tinnitus) también se han recibido.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Convulsiones, mareo, y dolor de cabeza han sido reportados.

Artralgia / Mialgia:

No se presentó ninguna relación consistente entre la dosis u horario de paclitaxel y la frecuencia o severidad de artralgia / mialgia. Sesenta por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia; 8% experimentaron síntomas severos.

Hepáticas:

No se observó ninguna relación entre las anormalidades de la función hepática y la dosis u horario de administración de paclitaxel. Se han reportado necrosis y encefalopatía hepáticas que llevan a la muerte.

Gastrointestinales:

Náuseas / vómito, diarrea, y mucositis fueron reportados por 52 %, 38 %, y 31 % de todos los pacientes, respectivamente.

Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y constaban de eritema, sensibilidad, cambio de color de la piel, o hinchazón en el sitio de inyección.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis, y fibrosis han sido reportados. En algunos casos el inicio de la reacción del sitio de inyección ocurrió bien fuera durante una infusión prolongada o se retrasó por una semana hasta 10 días.

No se conoce un tratamiento específico para reacciones de extravasación en este momento. Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear de forma cercana el sitio de infusión en busca de posible infiltración durante la administración del medicamento.

Otros eventos clínicos:

Se observó alopecia en casi todos los pacientes (87%). Se han reportado conjuntivitis, incremento de lacrimación, anorexia, estado de confusión, fotopsia, miodesopsias, vértigo, e incremento en creatinina en sangre.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos, inhibidores de CYP3A4.

También debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos de CYP2C8.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las interacciones potenciales entre Paclitaxel, un sustrato de CYP3A4, e inhibidores de proteasa, los cuales son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4, no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Informes en la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorrubicina (y su metabolito activo doxorrubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorrubicina se utilizan en combinación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificaciones de dosificación / posología, Contraindicaciones, precauciones o advertencias, reacciones adversas, interacciones y aprobación de inserto Versión SmPc EXP/00/2018 allegado mediante radicado inicial.

La Sala recomienda al interesado:

En dosificación:

No incluir recomendaciones para el tratamiento de pacientes con sarcoma de Kaposi, ya que esta indicación no está aprobada o en su defecto presentar información clínica que la sustente.

Incluir en dosificación una tabla de ajuste de dosis para insuficiencia hepática, de acuerdo con el aumento de AST/ALT y bilirrubina.

En contraindicaciones:

Retirar lo atienen a sarcoma de Kaposi, indicación no aprobada.

En advertencias adicionar:

- Raramente se ha notificado colitis pseudomembranosa, incluyendo casos en pacientes no tratados conjuntamente con antibióticos. Esta reacción podría ser considerada en el diagnóstico diferencial de casos de diarrea grave o persistente que aparecen durante o inmediatamente después del tratamiento con paclitaxel.
- Paclitaxel en combinación con radioterapia en el tratamiento del carcinoma de pulmón, sin tener en cuenta la secuencia del tratamiento, puede contribuir al desarrollo de neumonitis intersticial.
- Trastornos oculares: Se han notificado casos de agudeza visual reducida debido al edema macular cistoide (EMC) durante el tratamiento con paclitaxel y con otros taxanos. Los pacientes con deterioro de la visión durante el tratamiento con paclitaxel deben someterse de forma inmediata a un examen oftalmológico completo. Se debe interrumpir el tratamiento con paclitaxel si se confirma un diagnóstico de EMC e iniciar un tratamiento adecuado.

La Sala recomienda aprobar las modificaciones de los apartados de reacciones adversas e interacciones.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas Reacciones Adversas

EVENTOS ADVERSOS (por sistema corporal):

La siguiente discusión se refiere a la base de datos de seguridad general de 812 pacientes con tumores sólidos tratados con paclitaxel como agente único en estudios clínicos.

Hematológicas:

La supresión de la médula ósea fue la principal toxicidad limitante de dosis de paclitaxel. Neutropenia, la toxicidad hematológica más importante, fue dependiente de la dosis y del horario y generalmente fue reversible de forma rápida.

La fiebre fue frecuente (12 % de todos los cursos de tratamiento). Episodios infecciosos ocurrieron en 30 % de todos los pacientes y 9 % de todos los cursos; estos episodios fueron fatales en 1 % de todos los pacientes, e incluyeron sepsis, neumonía y peritonitis.

Trombocitopenia fue no común, episodios de sangrado fueron reportados en 4 % de todos los cursos y por 14 % de todos los pacientes, pero la mayoría de los episodios hemorrágicos fueron localizados y la frecuencia de estos eventos no estaba relacionada con la dosis y horario de la Inyección de paclitaxel.

Anemia ($Hb < 11$ g/dL) se observó en 78 % de todos los pacientes y fue severa ($Hb < 8$ g/dL) en 16 % de los casos. No se observó ninguna relación consistente entre la dosis u horario y la frecuencia de anemia.

Entre todos los pacientes con hemoglobina normal en la línea base, 69 % resultaron anémicos en el estudio, pero solamente 7 % presentaron anemia severa. Se requirieron transfusiones de glóbulos rojos en 25 % de todos los pacientes y en 12 % de aquellos con niveles de hemoglobina normal en la línea base.

Reacciones de hipersensibilidad (HSRs):

Reacciones de hipersensibilidad se observaron en 20 % de todos los cursos y en 41 % de todos los pacientes. Los síntomas más frecuentes observados durante estas reacciones severas fueron disnea, rubor, dolor de pecho, y taquicardia. Dolor abdominal, dolor en las extremidades, diaforesis, e hipertensión también se observaron.

Las reacciones de hipersensibilidad menores constaban principalmente de rubor (28%), sarpullido (12%), hipotensión (4%), disnea (2%), taquicardia (2%), e hipertensión (1%). La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad permaneció relativamente estable durante todo el periodo de tratamiento.

Se han reportado escalofríos, shock, y dolor de espalda en asociación con reacciones de hipersensibilidad.

Cardiovasculares:

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipotensión, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 12 % de todos los pacientes. Bradicardia, durante las primeras 3 horas de la infusión, ocurrió en 3 % de todos los pacientes y 1 % de todos los cursos. Las modificaciones del ECG reportadas de manera más frecuente fueron anomalías no específicas de repolarización, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, y latidos prematuros.

Entre los pacientes con ECGs normales en la línea base, la terapia previa con antraciclinas no influyó en la frecuencia de anomalías del ECG.

Casos de infarto del miocardio se han reportado de forma rara. Insuficiencia cardiaca congestiva, incluyendo disfunción cardiaca y reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda o insuficiencia ventricular, se han reportado usualmente en pacientes quienes habían recibido otra quimioterapia, notablemente antraciclinas.

Se han reportado fibrilación auricular y taquicardia supraventricular.

Respiratorias:

Raros informes de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar, y embolia pulmonar se han recibido como parte de la vigilancia continua de la seguridad de paclitaxel. Raros informes de neumonitis por radiación se han recibido de pacientes que recibían radioterapia simultánea.

Se han reportado efusión pleural e insuficiencia respiratoria.

Neurológicas:

Diferentes a neuropatía periférica, eventos neurológicos graves a continuación de la administración de paclitaxel han sido raros (< 1%) y han incluido convulsiones de gran mal, síncope, ataxia, y neuro encefalopatía.

Se ha reportado neuropatía autonómica que resulta en íleo paralítico.

También se han reportado trastornos del nervio óptico y/o visual (escotoma centelleante), particularmente en pacientes quienes habían recibido dosis más altas que aquellas recomendadas.

Estos efectos generalmente han sido reversibles. Sin embargo, informes en la literatura de potenciales evocados visuales anormales en pacientes han sugerido daño persistente del nervio óptico. Informes de ototoxicidad (pérdida auditiva y tinnitus) también se han recibido.

Convulsiones, mareo, y dolor de cabeza han sido reportados.

Artralgia / Mialgia:

No se presentó ninguna relación consistente entre la dosis u horario de paclitaxel y la frecuencia o severidad de artralgia / mialgia. Sesenta por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron artralgia / mialgia; 8% experimentaron síntomas severos.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hepáticas:

No se observó ninguna relación entre las anomalías de la función hepática y la dosis u horario de administración de paclitaxel. Se han reportado necrosis y encefalopatía hepáticas que llevan a la muerte.

Gastrointestinales:

Náuseas / vómito, diarrea, y mucositis fueron reportados por 52 %, 38 %, y 31 % de todos los pacientes, respectivamente.

Reacción del sitio de inyección:

Reacciones del sitio de inyección, incluyendo reacciones secundarias a extravasación, fueron usualmente leves y constaban de eritema, sensibilidad, cambio de color de la piel, o hinchazón en el sitio de inyección.

Eventos más severos tales como flebitis, celulitis, endurecimiento, exfoliación de la piel, necrosis, y fibrosis han sido reportados. En algunos casos el inicio de la reacción del sitio de inyección ocurrió bien fuera durante una infusión prolongada o se retrasó por una semana hasta 10 días.

No se conoce un tratamiento específico para reacciones de extravasación en este momento. Dada la posibilidad de extravasación, es recomendable monitorear de forma cercana el sitio de infusión en busca de posible infiltración durante la administración del medicamento.

Otros eventos clínicos:

Se observó alopecia en casi todos los pacientes (87%). Se han reportado conjuntivitis, incremento de lacrimación, anorexia, estado de confusión, fotopsia, midesopsias, vértigo, e incremento en creatinina en sangre.

Nuevas Interacciones

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos, inhibidores de CYP3A4.

También debería tenerse precaución cuando se administra paclitaxel de manera concomitante con sustratos conocidos de CYP2C8.

Las interacciones potenciales entre Paclitaxel, un sustrato de CYP3A4, e inhibidores de proteasa, los cuales son sustratos y/o inhibidores de CYP3A4, no han sido evaluadas en ensayos clínicos.

Informes en la literatura sugieren que los niveles plasmáticos de doxorubicina (y su metabolito activo doxorubicinol) pueden verse incrementados cuando paclitaxel y doxorubicina se utilizan en combinación.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.1.13.1 DOXORUBICINA

Expediente : 20156933
Radicado : 20181270049
Fecha : 31/12/2018
Interesado : DR. REDDY'S LABORATORIES S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química Importados

Composición: Cada mL de suspensión contiene 2 mg de Doxorubicina

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable (Liposomal)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concepto de la información farmacológica para el producto de la referencia.

La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Doxorubicina liposomal pegilada en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Composición:

Cada mL de suspensión contiene 2 mg de Doxorubicina liposomal pegilada

Forma farmacéutica:

Suspensión inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado al SIDA, en pacientes con recuentos bajos de CD4 (< 200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral.

Doxorubicina liposomal pegilada se puede utilizar como quimioterapia sistémica de primera línea, o como quimioterapia de segunda línea en pacientes con SK-SIDA cuya enfermedad haya progresado con, o no toleren, la quimioterapia sistémica de combinación previa que comprenda por lo menos dos de los siguientes agentes: un alcaloide de la vinca, bleomicina y doxorubicina estándar (u otra antraciclina) o en pacientes que eran intolerantes a ella.

Para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en mujeres en las que ha fallado un régimen de quimioterapia de primera línea basada en platino.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Como monoterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico en los que existe un riesgo cardíaco aumentado.

En combinación con bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo en pacientes que hayan recibido al menos un tratamiento previo y que ya hayan recibido un trasplante de médula ósea o no sean candidatos a recibirlo.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a sus componentes o la doxorubicina clorhidrato.

No debe administrarse durante el embarazo y lactancia.

No debe usarse para el tratamiento del sarcoma de kaposi - SIDA que puede ser tratado eficazmente con terapia local o con interferón sistémico.

Advertencias y Precauciones:

Doxorubicina debe administrarse sólo bajo la supervisión de un médico calificado con experiencia en el tratamiento citotóxico para el uso intravenoso o intravesical.

Hidrocloruro de doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos.

Se debe llevar un control cuidadoso de las posibles complicaciones clínicas, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con antecedentes de cardiopatía o con mielosupresión, o en pacientes que previamente hayan sido tratados con antraciclinas o con radiación mediastínica.

El tratamiento inicial con doxorubicina requiere una estrecha observación del paciente y un completo seguimiento analítico. Por consiguiente, podría recomendarse la hospitalización de los pacientes, al menos durante la primera fase del tratamiento.

Doxorubicina puede causar infertilidad durante la administración del fármaco.

Antes de comenzar el tratamiento con doxorubicina los pacientes deben recuperarse de la toxicidad aguda del tratamiento citotóxico previo (afecciones tales como estomatitis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones generalizadas).

Antes o durante el tratamiento con doxorubicina, se recomienda realizar los siguientes exámenes de control (la frecuencia de estos exámenes dependerá del estado general, de la dosis y de la medicación concomitante):

- **Radiografías de los pulmones y el tórax, y ECG**
- **Monitorización regular de la función cardíaca (FEVI mediante, p. Ej., ECG, UCG y MUGA)**
- **Inspección diaria de la cavidad oral y la faringe para detectar posibles cambios en la mucosa.**

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Análisis de sangre: hematocrito, plaquetas, recuento diferencial de leucocitos, SGPT, SGOT, LDH, bilirrubina, ácido úrico.

Control del tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento, se recomienda medir la función hepática mediante pruebas convencionales como la AST, ALT, fosfatasa alcalina y bilirrubina, así como la función renal.

Control de la función ventricular izquierda

Debe realizarse un análisis de la FEVI mediante ecografía o gammagrafía cardíaca con el fin de optimizar el estado cardíaco del paciente.

Este control debe llevarse a cabo antes del comienzo del tratamiento y después de cada dosis acumulada de aproximadamente 100 mg/m².

Función cardíaca

La cardiotoxicidad es uno de los riesgos inherentes al tratamiento con antraciclinas, que puede manifestarse por acontecimientos tempranos (es decir, agudos) o tardíos (es decir, con retraso).

Acontecimientos tempranos (es decir, agudos): la cardiotoxicidad temprana de doxorubicina consiste principalmente en taquicardia sinusal y/o alteraciones del ECG, tales como cambios inespecíficos de la onda ST-T. También se han documentado taquiarritmias, entre las que se incluyen contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular, bradicardia, así como bloqueo auriculoventricular y bloqueo de rama. Estos síntomas generalmente indican toxicidad aguda transitoria. Estos efectos no suelen predecir el desarrollo subsiguiente de cardiotoxicidad tardía, y generalmente no se consideran para la interrupción del tratamiento con doxorubicina. El aplanamiento y el ensanchamiento del complejo QRS más allá de los límites normales pueden indicar cardiomiopatía inducida por doxorubicina. Como regla general, en pacientes con un valor normal de la FEVI basal (= 50%), una disminución del 10% del valor absoluto o un descenso por debajo del umbral del 50% indica una disfunción cardíaca y, en dicha situación, se debe considerar cuidadosamente la posibilidad de administrar tratamiento con doxorubicina.

Acontecimientos tardíos (es decir, con retraso): en términos generales, la cardiotoxicidad tardía se desarrolla en las fases avanzadas del curso del tratamiento con doxorubicina o entre 2 y 3 meses después de la finalización del tratamiento, si bien también se han registrado acontecimientos posteriores, aparecidos varios meses o años después de la finalización del tratamiento. La cardiomiopatía tardía se manifiesta por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y/o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), tales como disnea, edema pulmonar, edema dependiente, cardiomegalia y hepatomegalia, oliguria, ascitis, derrame pleural y ritmo de galope cardíaco. Asimismo, se han documentado efectos subagudos, tales como pericarditis/miocarditis. La ICC potencialmente mortal es la forma más grave de cardiomiopatía inducida por antraciclinas y representa la toxicidad limitante de la dosis acumulada del fármaco.

Es necesario evaluar la función cardíaca antes de someter a los pacientes al tratamiento con doxorubicina y deben permanecer bajo monitorización durante todo el tratamiento para minimizar el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grave. Es posible reducir el riesgo mediante un seguimiento regular de la FEVI durante el curso del tratamiento, procediéndose a la interrupción inmediata de doxorubicina tras el primer signo de alteración de la función. El método de cuantificación más adecuado para la evaluación repetida de la función cardíaca (evaluación de la FEVI) incluye la ventriculografía isotópica (MUGA) o la ecocardiografía (ECO). Se recomienda una evaluación cardíaca basal mediante un ECG y, o bien un escáner MUGA o bien una ECO, especialmente en pacientes con factores de riesgo para una mayor cardiotoxicidad. Deben realizarse repetidas determinaciones de la FEVI mediante MUGA o ECO, en particular con una mayor dosis acumulada de antraciclina. La técnica utilizada para la evaluación debe ser coherente durante todo el seguimiento.

La probabilidad de desarrollar ICC, que se estima aproximadamente entre el 1% y el 2% con una dosis acumulativa de 300 mg/m², aumenta lentamente hasta la dosis acumulada total de 450-550 mg/m². A partir de entonces, el riesgo de desarrollar ICC aumenta marcadamente y se recomienda no exceder una dosis acumulada máxima de 550 mg/m². Si el paciente presenta otros posibles factores de riesgo de cardiotoxicidad (antecedentes de enfermedad cardiovascular, tratamiento previo con otras antraciclina o antracenodionas, radioterapia previa o concomitante en la zona del mediastino/pericardio y uso concomitante de medicamentos con la capacidad de suprimir la contractilidad cardíaca, tales como ciclofosfamida y 5-fluorouracilo), se puede producir cardiotoxicidad con doxorubicina a dosis acumuladas más bajas y se debe llevar a cabo una estrecha monitorización de la función cardíaca. Los niños y adolescentes tienen mayor riesgo de desarrollar una cardiotoxicidad tardía después de la administración de doxorubicina. Las mujeres pueden tener un riesgo mayor que los hombres. Se recomienda realizar un seguimiento de las evaluaciones cardíacas periódicas para controlar este efecto.

Es probable que la toxicidad de doxorubicina y otras antraciclina o antracenodionas sea aditiva.

Función hepática

La principal vía de eliminación de doxorubicina es el sistema hepatobiliar. Antes del tratamiento con doxorubicina y durante este debe evaluarse la bilirrubina sérica total. Los pacientes con concentraciones elevadas de bilirrubina pueden experimentar un aclaramiento más lento del fármaco, lo que conlleva un aumento general de la toxicidad. Se recomiendan dosis más bajas en estos pacientes. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir doxorubicina.

Toxicidad hematológica

Doxorubicina puede producir mielosupresión. Los perfiles hematológicos deben evaluarse antes de cada ciclo de tratamiento con doxorubicina y durante este, y debe incluirse un recuento diferencial de glóbulos blancos (leucocitos). La leucopenia y/o granulocitopenia (neutropenia) reversible dependiente de la dosis es la manifestación predominante de la toxicidad hematológica de doxorubicina y constituye la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de este fármaco.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se deben realizar recuentos sanguíneos/plaquetas con frecuencia durante el tratamiento con Doxorubicina pegilada liposomal y, como mínimo, antes de cada administración.

Normalmente, la leucopenia y la neutropenia alcanzan el punto más bajo entre los días 10 y 14 después de la administración del fármaco; en la mayoría de los casos, el recuento de leucocitos/neutrófilos vuelve a los valores normales el día 21. Si los valores sanguíneos no se normalizan debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis o aumentar el intervalo posológico. También puede producirse trombocitopenia y anemia. Las consecuencias clínicas de la mielosupresión grave incluyen fiebre, infecciones, sepsis/septicemia, choque séptico, hemorragia, hipoxia tisular o muerte.

Leucemia secundaria

Se han documentado casos de leucemia secundaria, con o sin fase preleucémica, en pacientes tratados con antraciclinas (doxorubicina incluida). La leucemia secundaria es más común cuando estos medicamentos se administran en combinación con otros agentes antineoplásicos susceptibles de dañar al ADN, cuando los pacientes hayan recibido un intenso tratamiento previo con medicamentos citotóxicos o cuando se haya intensificado la dosis de antraciclinas. Estas leucemias pueden tener un período de latencia de 1 a 3 años.

Administración intravesical

La administración intravesical de doxorubicina puede causar síntomas de la cistitis química (es decir, disuria, polaquiuria, nicturia, estranguria, hematuria, necrosis de la pared de la vejiga). Se debe prestar especial atención en caso de problemas con el catéter (es decir, obstrucción uretral causada por la invasión de un tumor intravesical). La administración intravesical está contraindicada en el caso de tumores que hayan penetrado en la vejiga (más allá de T1). No debe considerarse la ruta de administración intravesical en pacientes con tumores invasivos que hayan penetrado en la pared de la vejiga, infecciones urinarias o inflamación de la vejiga.

Control de las concentraciones séricas de ácido úrico

Durante el tratamiento puede aumentar la concentración de ácido úrico sérico. En caso de hiperuricemia, se debe instaurar un tratamiento antihiperuricémico. En los pacientes con deterioro grave de la función renal puede ser necesario reducir la dosis.

Efectos gastrointestinales

Se recomienda una profilaxis antiemética. Nota: no debe utilizarse doxorubicina en presencia de inflamaciones, ulceraciones o diarrea.

Extravasación

Una inyección perivenosa incorrecta se traduce en necrosis local y tromboflebitis. Una sensación de ardor en la región de la aguja de perfusión es indicativa de administración perivenosa. Si se produce una extravasación, se ha de detener de inmediato la perfusión o inyección; se debe dejar la aguja colocada durante un corto periodo y, seguidamente, retirarla tras una breve aspiración.

En caso de extravasación, comience la perfusión intravenosa de dexrazoxano, a más tardar 6 horas después de la extravasación (ver ficha técnica de dexrazoxano para

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

consultar la posología e información adicional). En caso de que esté contraindicado el uso de dexrazoxano, se recomienda aplicar dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% a nivel local sobre un área con el doble del tamaño del área afectada (4 gotas por 10 cm² de área de superficie cutánea) y repetir esta aplicación tres veces al día durante un período no inferior a 14 días. Si fuese necesario, debe considerarse el desbridamiento. Debido al mecanismo antagónico, es necesario enfriar la zona después de la aplicación de DMSO (vasoconstricción frente a vasodilatación), por ejemplo, para reducir el dolor. No se debe usar DMSO en pacientes que estén recibiendo dexrazoxano para tratar la extravasación inducida por antraciclinas. En una revisión bibliográfica pueden observarse otras medidas que han sido tratadas de forma polémica y que carecen de valor confirmado.

Radioterapia

También se ha documentado la aparición de toxicidad inducida por la radiación (miocardio, mucosas, piel y el hígado). Es imprescindible tomar precauciones especiales en los pacientes que hayan sido sometidos a radioterapia anteriormente, estén recibiendo radioterapia de forma concomitante o tengan previsto recibir radioterapia. Estos pacientes corren un riesgo especial de sufrir reacciones locales en el campo de radiación (fenómeno de recuerdo) si se utiliza doxorubicina. En relación con esto, se han documentado casos de hepatotoxicidad grave, en ocasiones mortal (lesiones hepáticas). La radiación mediastínica previa aumenta la cardiotoxicidad de doxorubicina. La dosis acumulada de 400 mg/m² no debe superarse, especialmente en este caso.

Infertilidad

Doxorubicina puede tener efectos genotóxicos y puede causar infertilidad durante la administración del fármaco. En las mujeres, doxorubicina puede causar amenorrea. Aunque la ovulación y la menstruación regresan tras la finalización del tratamiento, puede observarse una menopausia prematura. Las mujeres no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento y hasta 6 meses después del mismo. Doxorubicina es mutagénica y puede provocar lesiones cromosómicas en los espermatozoides humanos. La oligospermia o la azoospermia puede ser permanente; sin embargo, se ha documentado que en algunos casos la cifra de espermatozoides regresa a los niveles normoespérmicos. Esto puede ocurrir varios años después del final del tratamiento. Los varones tratados con doxorubicina deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces. También se aconseja no tener hijos durante el tratamiento y en los 6 meses posteriores a este, y buscar consejo sobre la criopreservación (o criopreservación) del esperma antes del tratamiento, debido a la posibilidad de infertilidad irreversible como consecuencia de la administración de doxorubicina.

Tratamientos antineoplásicos

Doxorubicina puede potenciar la toxicidad de otros tratamientos antineoplásicos. Se han registrado casos de exacerbación de la cistitis hemorrágica inducida por ciclofosfámid y una mayor hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina. Al igual que con otros agentes citotóxicos, se ha documentado la aparición de tromboflebitis y fenómenos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar (en algunos casos mortales), con el uso de doxorubicina.

Vacunas

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Por lo general, este medicamento no se recomienda en combinación con vacunas vivas atenuadas. Se debe evitar el contacto con las personas recientemente vacunadas contra la polio.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos debido a agentes quimioterápicos incluyendo doxorubicina, puede resultar en infecciones graves o fatales. Las vacunas muertas o inactivadas pueden administrarse; a pesar de ello la respuesta a dichas vacunas puede verse disminuida.

Tumores secundarios de la cavidad bucal

Se han observado casos muy raros de cánceres secundarios de la cavidad bucal en pacientes expuestos a Doxorubicina pegilada liposomal durante un período prolongado (más de un año) o haber recibido una dosis acumulada de Doxorubicina pegilada liposomal superior a 720 mg/m². Estos casos de cánceres secundarios de la cavidad oral fueron diagnosticados tanto durante el tratamiento con Doxorubicina liposomal pegilada como hasta 6 años después de la última dosis.

Los pacientes deben ser examinados a intervalos regulares, buscando ulceración de la cavidad bucal o cualquier malestar bucal que pueda indicar cáncer secundario.

Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar (PPE)

La EPP se caracteriza por una erupción maculoeritematosa dolorosa. En pacientes quienes experimentan este evento, generalmente ocurre después de dos o tres ciclos de tratamiento.

Generalmente, la mejoría se observa después de 1 a 2 semanas y en algunos casos, la resolución completa puede requerir 4 semanas o más.

La EPP parece estar relacionada principalmente con el régimen de tratamiento y puede reducirse ampliando el intervalo de administración de 1 a 2 semanas.

Sin embargo, esta reacción puede ser grave e incapacitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPI)

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPI), cuya aparición puede ser repentina, se ha observado en pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada, incluidos los casos mortales.

En caso de empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos seca y fiebre, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada y se debe revisar al paciente de inmediato.

Si se confirma EPI, se debe suspender el tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada y tratar al paciente de manera apropiada.

Otros

El aclaramiento sistémico de doxorubicina se reduce en pacientes obesos (es decir, >130% del peso corporal ideal).

Síndrome de lisis tumoral:

Doxorubicina puede inducir hiperuricemia como consecuencia del intenso catabolismo de la purina que acompaña a la rápida lisis de las células neoplásicas inducida por el fármaco (síndrome de lisis tumoral). Las concentraciones de ácido úrico, potasio, fosfato de calcio y creatinina en sangre deberían evaluarse después del tratamiento inicial. La hidratación,

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la alcalinización de la orina y la profilaxis con alopurinol para prevenir la hiperuricemia pueden reducir al mínimo las posibles complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Una sensación de picor o ardor en el lugar de administración puede significar un pequeño grado de extravasación.

Si se produce extravasación o existen sospechas de que se haya producido, la inyección debe suspenderse y reiniciarse en un vaso sanguíneo diferente. El enfriamiento de la zona durante 24 horas puede reducir el malestar. El paciente debe ser cuidadosamente monitorizado durante varias semanas. Puede ser necesario aplicar medidas quirúrgicas. Doxorubicina puede hacer que la orina adquiera un color rojo. Es necesario informar a los pacientes de que esto no plantea ningún peligro para la salud.

No debe repetirse la dosis en presencia o tras el desarrollo de mielosupresión o úlceras bucales.

Este último signo puede ser precedido por una premonitoria sensación de ardor bucal y no es recomendable repetir la dosis en presencia de este síntoma.

Dosificación y Grupo Etario:

Doxorubicina Liposomal sólo debe administrarse bajo la supervisión de un oncólogo titulado especializado en la administración de agentes citotóxicos.

Doxorubicina Liposomal presenta unas propiedades farmacocinéticas particulares por lo que no debe utilizarse de manera intercambiable con otras formulaciones de doxorubicina clorhidrato.

Posología

SK asociado al SIDA

Caelyx pegilado liposomal se administra por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/m² cada dos a tres semanas. Evite intervalos inferiores a 10 días debido a que la acumulación del fármaco y el aumento de la toxicidad no se puede descartar. Se recomienda el tratamiento de los pacientes durante dos o tres meses para lograr una respuesta terapéutica. Continúe el tratamiento según sea necesario para mantener una respuesta terapéutica.

Cáncer de mama/Cáncer de ovario

Doxorubicina Liposomal se administra por vía intravenosa a dosis de 50 mg/m² una vez cada 4 semanas mientras la enfermedad no progrese y el paciente siga tolerando el tratamiento.

Mieloma múltiple

Doxorubicina Liposomal se administra en dosis de 30 mg/m², mediante infusión de 1 hora de duración inmediatamente después de la infusión de bortezomib, en el día 4 del régimen de 3 semanas de bortezomib. El régimen de bortezomib consiste en 1,3 mg/m² administrados los días 1, 4, 8, y 11 cada 3 semanas. La dosis se debe repetir siempre que los pacientes respondan satisfactoriamente y toleren el tratamiento. La administración de ambos medicamentos en el día 4 se puede retrasar hasta 48 horas según criterio médico. Las dosis de bortezomib se deben distanciar al menos 72 horas.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Para todos los pacientes

Si el paciente experimenta signos o síntomas precoces de reacción a la infusión, interrumpir inmediatamente la infusión, administrar los medicamentos previos apropiados (antihistamínico y/o corticosteroide de corta acción) y reanudar a una velocidad más lenta.

Pautas para la modificación de la dosis de Doxorubicina Liposomal

Los pacientes deben ser supervisados cuidadosamente para la toxicidad. Para manejar acontecimientos adversos como eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), estomatitis o toxicidad hematológica, la dosis puede reducirse o espaciarse. En las tablas que se muestran a continuación se proporcionan las pautas de modificación de la dosis de Doxorubicina Liposomal en función de estos efectos adversos. El grado de toxicidad en estas tablas se basa en los Criterios de Toxicidad Común del National Cancer Institute (CTC-NCI).

No aumente la dosis de doxorubicina liposomal después de una reducción de la dosis por toxicidad.

Las tablas para EPP (Tabla 1) y estomatitis (Tabla 2) proporcionan la pauta seguida para los ajustes de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento del cáncer de mama o de ovario (modificación del ciclo de tratamiento recomendado de 4 semanas).

La tabla para la toxicidad hematológica (Tabla 3) proporciona la pauta seguida para el ajuste de dosis en ensayos clínicos en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama o de ovario solamente.

Tabla 1. Eritrodisestesia palmo–plantar

	Semana después a la dosis previa de Doxorubicina Liposomal		
Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (eritema leve, tumefacción o descamación que no interfiera con las actividades diarias)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una toxicidad cutánea de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 2 (eritema, descamación o tumefacción que interfiera, pero que no imposibilite las actividades físicas normales; pequeñas ampollas o ulceraciones de menos de 2 cm de diámetro)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas
Grado 3 (aparición de ampollas, ulceración o tumefacción que interfiera al caminar o con las actividades diarias normales; no poder llevar la ropa habitual)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirar al paciente del tratamiento
Grado 4 (proceso difuso o local que cause complicaciones infecciosas o postración u hospitalización)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirar al paciente del tratamiento

Tabla 2. Estomatitis

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado de toxicidad en la valoración actual	Semana después a la dosis previa de Doxorubicina Liposomal		
	Semana 4	Semana 5	Semana 6
Grado 1 (úlceras indoloras, eritema o inflamación leve)	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Volver a administrar la dosis a menos que el paciente haya experimentado una estomatitis de grado 3 o 4 previa, en cuyo caso esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
Grado 2 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Disminuir la dosis en un 25 %; volver al intervalo de 4 semanas o retirada del tratamiento del paciente a juicio del médico
Grado 3 (eritema doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirar al paciente del tratamiento
Grado 4 (requiere mantenimiento parenteral o enteral)	Esperar una semana adicional	Esperar una semana adicional	Retirar al paciente del tratamiento

Tabla 3. Toxicidad hematológicas (Recuento absoluto de neutrófilos o plaquetas) – Manejo de pacientes con cáncer de mama o de ovario.

GRADO	RECUENTO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	PLAQUETAS	MODIFICACIÓN
Grado 1	1.500 – 1.900	75.000 – 150.000	Reanudar el tratamiento sin reducción de dosis.

Grado 2	1.000 – < 1.500	50.000 – < 75.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 ; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis.
Grado 3	500 – < 1.000	25.000 – < 50.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 ; volver a administrar la dosis sin reducción de dosis.
Grado 4	< 500	< 25.000	Esperar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 y las plaquetas ≥ 75.000 ; disminuir la dosis en un 25 % o continuar la dosis completa con la ayuda de factor de crecimiento.

En los pacientes con mieloma múltiple tratados con Doxorubicina Liposomal en combinación con bortezomib que experimenten EPP o estomatitis, la dosis de Doxorubicina Liposomal se debe modificar tal y como se describe en las Tablas 1 y 2 anteriores, respectivamente. La Tabla 4 que figura a continuación incluye la posología que se siguió en otras modificaciones de dosis durante el ensayo clínico para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que recibían el tratamiento combinado de Doxorubicina Liposomal y bortezomib. Para obtener una información más detallada sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, consultar el Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

Tabla 4. Ajustes de la dosis durante el tratamiento combinado de Doxorubicina Liposomal y bortezomib – pacientes con mieloma múltiple.

Estado del paciente	Doxorubicina Liposomal	Bortezomib
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y Recuento absoluto de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	Si es antes del Día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del Día 4, reducir la siguiente dosis en un 25 %.	Reducir la siguiente dosis en un 25 %.
En cualquier día de administración de medicamento después del Día 1 de cada ciclo: Recuento plaquetario $< 25.000/\text{mm}^3$ Hemoglobina $< 8 \text{ g/dl}$ Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	Si es antes del Día 4 no administrar la dosis correspondiente a ese ciclo; si es después del Día 4 reducir la siguiente dosis en un 25 % en los siguientes ciclos si se reduce la dosis de bortezomib por toxicidad hematológica.*	No administrar la dosis; si no se administran 2 o más dosis en un ciclo, reducir la dosis en un 25 % en los siguientes ciclos.
Toxicidad no hematológica de grado 3 o 4 relacionada con el medicamento	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir la dosis en un 25 % todas las dosis posteriores.	No administrar la dosis hasta que se recupere un grado < 2 y reducir todas las dosis posteriores en un 25 %.

Dolor neuropático o neuropatía periférica	No se requieren ajustes posológicos.	Consultar el Resumen de las Características del Producto de bortezomib.
---	--------------------------------------	---

* para mayor información sobre la posología y los ajustes posológicos de bortezomib, consultar Resumen de las Características del Producto de bortezomib.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de Doxorubicina Liposomal determinada en un pequeño número de pacientes con niveles elevados de bilirrubina total no fue distinta de la de pacientes con bilirrubina total normal; sin embargo, hasta que se tenga más experiencia, la dosis de Doxorubicina Liposomal en pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse en base a la experiencia de los programas de ensayo clínico en mama y ovario de la siguiente forma: si al iniciar la terapia la bilirrubina se encuentra entre 1,2 - 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 25 %. Si la bilirrubina es > 3,0 mg/dl, la primera dosis se reduce en un 50 %. Si el paciente tolera la primera dosis sin un aumento en la bilirrubina sérica o enzimas hepáticas, la dosis del ciclo 2 se puede aumentar hasta el siguiente nivel de dosis, por ejemplo, si se reduce en un 25 % en la primera dosis, aumentar hasta la dosis completa en el ciclo 2; si se reduce en un 50 % en la primera dosis, aumentar hasta el 75 % de la dosis completa en el ciclo 2. La dosis se puede aumentar hasta la dosis completa durante los ciclos posteriores si se tolera. Doxorubicina Liposomal se puede administrar a pacientes con metástasis hepática con elevación asociada de bilirrubina y enzimas hepáticas hasta 4 veces el límite superior del intervalo normal. Antes de la administración de Doxorubicina Liposomal, evaluar la función hepática utilizando las pruebas clínicas de laboratorio convencionales tales como ALT/AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

Insuficiencia renal

Como la doxorubicina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis, no se debería requerir una modificación de la dosis. Los datos de farmacocinética poblacional (en el intervalo de aclaramiento de creatinina ensayado de 30 - 156 ml/min) demuestran que el aclaramiento de Doxorubicina Liposomal no se ve influenciado por la función renal. No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con aclaramiento de creatinina de menos de 30 ml/min.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Doxorubicina Liposomal no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad.

Edad avanzada

El análisis basado en la población demuestra que la edad en el intervalo ensayado (21 – 75 años) no altera significativamente la farmacocinética de Doxorubicina Liposomal.

Forma de administración

Doxorubicina Liposomal se administra en forma de infusión intravenosa.

No administrar Doxorubicina Liposomal en forma de inyección en bolus o en solución sin diluir.

Se recomienda que la línea de infusión de Doxorubicina Liposomal se conecte lateralmente a una infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml) para conseguir una mayor dilución

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

y reducir el riesgo de trombosis y extravasación. La infusión se puede administrar a través de una vena periférica. No utilizar filtros en la línea de infusión. No se debe administrar Doxorubicina Liposomal por vía intramuscular o subcutánea.

Para dosis < 90 mg: diluir Doxorubicina Liposomal en 250 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Para dosis $\geq$ 90 mg: diluir Doxorubicina Liposomal en 500 ml de solución para infusión intravenosa de glucosa al 5 % (50 mg/ml).

Cáncer de mama/Cáncer de ovario/Mieloma múltiple

Para reducir el riesgo de reacciones a la infusión, la dosis inicial se administra a una velocidad no superior a 1 mg/minuto. Si no se observa reacción a la infusión, las perfusiones posteriores de Doxorubicina Liposomal se pueden administrar durante un periodo de 60 minutos.

En aquellos pacientes que experimenten una reacción a la infusión, el método de infusión se debe modificar de la siguiente manera:

El 5 % de la dosis total se debe perfundir lentamente durante los primeros 15 minutos. Si se tolera sin reacción, la tasa de infusión se puede entonces doblar durante los siguientes 15 minutos. Si se tolera, la infusión se puede entonces completar durante la siguiente hora hasta un tiempo de infusión total de 90 minutos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se cree que doxorubicina clorhidrato puede producir graves defectos congénitos si se administra durante el embarazo. Por lo tanto, Doxorubicina Liposomal no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Mujeres en edad fértil

Se deberá aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten el embarazo mientras ellas o sus parejas estén recibiendo Doxorubicina Liposomal y durante los seis meses posteriores a la interrupción de la terapia con Doxorubicina Liposomal.

Lactancia

Se desconoce si Doxorubicina Liposomal se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos, incluyendo antraciclinas, se excretan en la leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas graves en lactantes, las madres deben abandonar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Doxorubicina Liposomal. Los expertos en salud recomiendan que las mujeres infectadas con VIH no amamenten a sus niños bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de doxorubicina clorhidrato sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Doxorubicina Liposomal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, en estudios clínicos realizados hasta la fecha la administración de Doxorubicina Liposomal se asoció a mareo y somnolencia de forma infrecuente (< 5 %). Los pacientes que sufran estos efectos deben evitar conducir y utilizar máquinas.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con Doxorubicina Liposomal, aunque se han realizado ensayos fase II en combinación con agentes quimioterápicos convencionales en pacientes con procesos malignos ginecológicos. Debe procederse con precaución cuando se administren concomitantes medicamentos que se sabe que interactúan con doxorubicina clorhidrato estándar. Doxorubicina Liposomal, al igual que otros preparados de doxorubicina clorhidrato, puede potenciar la toxicidad de otras terapias anticancerosas. Durante ensayos clínicos en pacientes con tumores sólidos (incluido el cáncer de mama y de ovario) que han recibido concomitantemente ciclofosfamida o taxanos, no se observaron nuevas toxicidades asociadas. En pacientes con SIDA, se ha notificado el agravamiento de la cistitis con hemorragia inducida por ciclofosfamida y un incremento de la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina con la doxorubicina clorhidrato estándar. Se deberá tener cuidado cuando se administre al mismo tiempo cualquier otro agente citotóxico, especialmente agentes mielotóxicos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en ensayos clínicos en mujeres con cáncer de mama/ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) fue la eritrodisestesia palmo-plantar (EPP). La incidencia global notificada de EPP fue del 44,0 % - 46,1 %. Estas reacciones fueron principalmente leves, siendo graves (grado 3) entre un 17 % y un 19,5 % de las mismas. La notificación de reacciones adversas amenazantes para la vida (grado 4) constituyó menos de un 1%. La EPP provocó una interrupción permanente del tratamiento de manera poco frecuente (3,7% - 7,0 %). La EPP se caracteriza por erupciones cutáneas dolorosas con enrojecimiento macular y aparece generalmente tras dos o tres ciclos de tratamiento. Los pacientes suelen experimentar mejoría en una o dos semanas, aunque, en algunos casos, la resolución completa puede llevar hasta 4 semanas o más. La piridoxina a dosis de 50 - 150 mg al día y los corticosteroides se han utilizado para la profilaxis y tratamiento de EPP, sin embargo, estas terapias no se han evaluado en ensayos clínicos de fase III. Otras estrategias para prevenir y tratar la EPP, que pueden iniciarse tras el tratamiento con Doxorubicina Liposomal durante 4 a 7 días, incluyen mantener las manos y pies fríos, colocándolos en agua fría (en remojo, baños o nadando), evitando el calor/agua caliente excesivos y manteniéndolos sin compresión (sin calcetines, guantes o zapatos que queden muy estrechos). La EPP parece estar principalmente relacionada con la pauta de administración y se puede reducir ampliando el intervalo de la dosis 1 - 2 semanas. No obstante, esta reacción puede ser grave y debilitante en algunos pacientes y puede requerir la interrupción del tratamiento.

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

También se notificaron frecuentemente en las poblaciones de pacientes con cáncer de mama/ovario casos de estomatitis/mucositis y náuseas. Se notificó EPP en el 16 % de los pacientes con mieloma múltiple tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina Liposomal más bortezomib. Se notificó EPP de grado 3 en el 5 % de los pacientes. No se notificó ningún caso de EPP de grado 4.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (relacionadas con el medicamento y derivadas del tratamiento) con el tratamiento combinado (Doxorubicina Liposomal + bortezomib) fueron náuseas (40 %), diarrea (35 %), neutropenia (33 %), trombocitopenia (29 %), vómitos (28 %), fatiga (27 %), y estreñimiento (22 %).

Programa de cáncer de mama

509 pacientes con cáncer de mama avanzado que no habían recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica se trataron con Doxorubicina Liposomal (n=254) a una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, o doxorubicina (n=255) a una dosis de 60 mg/m² cada 3 semanas. De las reacciones adversas frecuentes, las siguientes se notificaron con una frecuencia superior para doxorubicina que para Doxorubicina Liposomal: náuseas (53 % frente a 37 %; grado 3/4 5 % frente a 3 %), vómitos (31 % frente a 19 %; grado 3/4 4 % frente a menos del 1 %), cualquier alopecia (66 % frente a 20 %), alopecia marcada (54 % frente a 7 %) y neutropenia (10 % frente a 4 %; grado 3/4 8 % frente a 2 %).

Mucositis (23 % frente a 13 %; grado 3/4 4 % frente a 2 %) y estomatitis (22 % frente a 15 %; grado 3/4 5 % frente a 2 %) se reportaron con mayor frecuencia con Doxorubicina Liposomal que con doxorubicina. La duración media de las reacciones clasificadas como severas (grado 3/4) para ambos grupos fue de 30 días o menos. La lista completa de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal se proporciona en la tabla 5.

La incidencia de efectos hematológicos con amenaza para la vida (grado 4) fue < 1,0 % y se notificaron casos de sepsis en el 1 % de los pacientes. Fue necesario el tratamiento con factor estimulante de colonias celulares o transfusiones en el 5,1 % y 5,5 % de los pacientes respectivamente.

Las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas (grados 3 y 4) en este grupo fueron elevación de la bilirrubina total, AST y ALT notificadas en el 2,4 %, 1,6 % y < 1 % de los pacientes respectivamente. No se notificaron aumentos clínicamente significativos de la creatinina sérica.

Tabla 5. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos en cáncer de mama (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1.000, < 1/100)

CIOMS III

Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de mama Todos los grados n=254 (≥ 5 %)	Cáncer de mama Grados 3/4 n=254 (≥ 5 %)	Cáncer de mama n=404 (1-5 %) no notificados previamente en ensayos clínicos
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Foliculitis, infección fúngica, herpes febril (no herpético), infección del tracto respiratorio superior
Poco frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Leucopenia, anemia	Trombocitopenia
Poco frecuentes		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes		Anorexia	
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia	Parestesia	Neuropatía periférica

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuentes	Somnolencia		
Trastornos oculares			
Frecuentes			Lagrimeo, visión borrosa
Trastornos cardíaco			
Frecuentes			Arritmia ventricular
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Epistaxis
Trastornos gastrointestinales			
Muy Frecuentes	Náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, ulceración en la boca	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, estomatitis	Dolor de boca
Poco frecuentes		Ulceración en la boca, estreñimiento, vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido			
Muy Frecuentes	EPP*, alopecia, sarpullido	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel, Pigmentación anormal de la piel, eritema	Sarpullido	Erupción bullosa, dermatitis, sarpullido eritematoso, alteración en las uñas, piel escamosa
Poco frecuentes		Pigmentación anormal, eritema	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Calambres en las piernas, dolor de huesos, dolor musculoesquelético
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Dolor de mamas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy Frecuentes	Astenia, fatiga, mucositis NOS		
Frecuentes	Debilidad, fiebre, dolor	Astenia, mucositis NOS	Edema, edema en las piernas.
Poco frecuentes		Fatiga, debilidad, dolor	

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

* eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar).

Programa de cáncer de ovario

En los distintos ensayos clínicos, 512 pacientes con cáncer de ovario (subgrupo de 876 pacientes con tumores sólidos) fueron tratados con Doxorubicina Liposomal a una dosis de 50 mg/m². El listado de reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal se encuentra en la tabla 6.

Tabla 6. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, notificadas en ensayos clínicos de cáncer de ovario (50 mg/m² cada 4 semanas) (pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal) clasificadas por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
CIOMS III

Reacciones adversas por sistemas	Cáncer de ovario Todos los grados n=512 ($\geq 5\%$)	Cáncer de ovario Grados 3/4 n=512 ($\geq 5\%$)	Cáncer de ovario n=512 (1-5%)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Faringitis		Infección, moniliasis oral, herpes zoster, infección del tracto urinario
Poco frecuentes		Faringitis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Leucopenia, anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia	
Frecuentes		Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Anemia hipocrómica
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes			Reacción alérgica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes			Deshidratación, caquexia
Poco frecuentes		Anorexia	
Trastornos psiquiátricos			

Frecuentes			Ansiedad, depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Parestesia, somnolencia		Cefalea, mareo, neuropatía, hipertonía
Poco frecuentes		Parestesia, somnolencia	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos cardiacos			
Frecuentes			Trastorno cardiovascular
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes			Disnea, aumento de la tos
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Estreñimiento, diarrea, náuseas, estomatitis, vómitos		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia, ulceración en la boca	Náuseas, estomatitis, vómitos, dolor abdominal, diarrea	Ulceración en la boca, esofagitis, náuseas y vómitos, gastritis, disfagia, sequedad de boca, flatulencia, gingivitis, alteración del gusto
Poco frecuentes		Estreñimiento, dispepsia, ulceración en la boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP*, alopecia, sarpullido	EPP*	
Frecuentes	Sequedad cutánea, decoloración de la piel	Alopecia, sarpullido	Sarpullido vesiculobuloso, prurito, dermatitis exfoliativa, alteración cutánea, sarpullido maculopapular,

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			sudoración, acné, úlceras cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes			Dolor de espalda, mialgia
Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes			Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Vaginitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Astenia, alteración de mucosas		
Frecuentes	Fiebre, dolor	Astenia, alteración de mucosas, dolor	Escalofríos, dolor torácico, malestar general, edema periférico
Poco frecuentes		Fiebre	
Exploraciones complementarias			
Frecuentes			Pérdida de peso

* eritrodisestesia palmo-plantar (Síndrome palmo-plantar).

La mayoría de los casos de mielosupresión fueron leves o moderados y controlables. Se observaron de manera infrecuente (< 1 %) casos de sepsis asociada con leucopenia. En escasas ocasiones (< 5 %) se requirió la ayuda de factores estimulantes de colonias y aproximadamente el 15 % de los pacientes necesitaron transfusión.

En un subgrupo de 410 pacientes con cáncer de ovario, las alteraciones de laboratorio clínicamente significativas ocurridas en ensayos clínicos con Doxorubicina Liposomal incluyeron aumentos en la bilirrubina total (generalmente en pacientes con metástasis hepáticas) (5 %) y en los niveles de creatinina sérica (5 %). Los aumentos en la AST se notificaron menos frecuentemente (< 1 %).

Pacientes con tumores sólidos: en una cohorte más amplia de 929 pacientes con tumores sólidos (incluidos cáncer de mama y de ovario) tratados en su mayoría con una dosis de 50 mg/m² cada 4 semanas, el perfil de seguridad y la incidencia de efectos adversos son comparables a los de los pacientes tratados en los ensayos pivotales de cáncer de mama y de ovario.

Programa de mieloma múltiple

De los 646 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos 1 tratamiento previo, 318 pacientes fueron tratados con la combinación de 30 mg/m² de Doxorubicina Liposomal en infusión intravenosa de una hora, administrada el día 4 tras la administración de bortezomib el cual se administra en dosis de 1,3 mg/m² los días 1, 4, 8, y 11, cada tres semanas o con bortezomib en monoterapia. Ver la Tabla 7 para las reacciones adversas

Acta No. 06 de 2024 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

notificadas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con el tratamiento combinado de Doxorubicina Liposomal junto con bortezomib.

Las reacciones hematológicas notificadas con mayor frecuencia fueron neutropenia, trombocitopenia y anemia tanto con el tratamiento combinado de Doxorubicina Liposomal junto con bortezomib como con bortezomib en monoterapia. La incidencia de neutropenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (28 % frente a 14 %). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue superior en el grupo que recibía el tratamiento combinado que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (22 % frente a 14 %). La incidencia de anemia fue similar en ambos grupos de tratamiento (7 % frente a 5 %).

La estomatitis se notificó más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (16 %) que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (3 %), y la mayoría de los casos fueron de gravedad de grado 2 o menor. Se notificó estomatitis de grado 3 en el 2 % de los pacientes del grupo que recibía el tratamiento combinado. No se notificó ningún caso de estomatitis de grado 4.

Se notificaron náuseas y vómitos más frecuentemente en el grupo que recibía el tratamiento combinado (40 % y 28 %) que en el grupo al que se administró bortezomib en monoterapia (32 % y 15 %) y la mayoría fueron de gravedad de grado 1 y 2.

El 38 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con uno o ambos medicamentos a consecuencia de las reacciones adversas. Las reacciones adversas frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento con bortezomib y Doxorubicina Liposomal incluyen EPP, neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, trombocitopenia, disminución de la fracción de eyección y fatiga.

Tabla 7. Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en un ensayo clínico en mieloma múltiple (Doxorubicina Liposomal 30 mg/m² en combinación con bortezomib cada 3 semanas) por gravedad, clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferente.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

CIOMS III

Reacciones adversas por sistemas	Todos los Grados n=318 (≥ 5 %)	Grados 3/4** n=318 (≥ 5 %)	Todos los Grados n=318 (1-5 %)
Infecciones e infestaciones			
Frecuentes	Herpes simplex, herpes zoster	Herpes zoster	Neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, candidiasis oral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes	Anemia, neutropenia, trombocitopenia	Neutropenia, trombocitopenia	
Frecuentes	Leucopenia	Anemia, leucopenia	Neutropenia febril, linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Anorexia		
Frecuentes	Disminución del apetito	Anorexia	Deshidratación, hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipocalcemia
Poco frecuentes		Disminución del apetito	
Trastornos psiquiátricos			
Frecuentes	Insomnio		Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Neuropatía sensorial periférica, neuralgia, cefalea		
Frecuentes	Neuropatía periférica, neuropatía, parestesia, polineuropatía, mareos, disgeusia	Neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía	Letargia, hipoestesia, síncope, disestesia

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poco frecuentes		Cefalea, neuropatía sensorial periférica, parestesia, mareo	
Trastornos oculares			
Frecuentes			Conjuntivitis
Trastornos vasculares			
Frecuentes			Hipotensión, hipotensión ortostática, enrojecimiento facial, hipertensión, flebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Frecuentes	Disnea		Tos, epistaxis, disnea por esfuerzo
Poco frecuentes		Disnea	
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, estomatitis		
Frecuentes	Dolor abdominal, dispepsia	Náuseas, diarrea, vómitos, estomatitis	Dolor abdominal superior, ulceración en la boca, boca seca, disfagia, estomatitis aftosa
Poco frecuentes		Estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP*, sarpullido		
Frecuentes	Sequedad cutánea	EPP*	Prurito, sarpullido papular, dermatitis alérgica, eritema, hiperpigmentación de la piel, petequias, alopecia, erupción por medicamentos
Poco frecuentes		Sarpullido	

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Frecuentes	Dolor en extremidades		Artralgia, mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético de pecho
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			
Frecuentes			Eritema escrotal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Astenia, fatiga, pirexia		
Frecuentes		Astenia, fatiga	Edema periférico, escalofríos, enfermedad pseudogripal, malestar general, hipertermia
Poco frecuentes		Pirexia	
Exploraciones complementarias			
Frecuentes	Pérdida de peso		Elevación de la aspartato
			aminotransferasa, disminución de la fracción de eyección, aumento de la creatinina sérica, aumento de alanina aminotransferasa

* Eritrodisestesia palmo-plantar (síndrome mano-pie).

** Las reacciones adversas de grado 3/4 se basan en las reacciones adversas de todos los niveles de gravedad con una incidencia global $\geq 5\%$ (ver las reacciones adversas mencionadas en la primera columna).

Todos los pacientes

En 100 de los 929 pacientes (10,8 %) con tumores sólidos se describió una reacción asociada a la infusión durante el tratamiento con Doxorubicina Liposomal definida bajo los siguientes términos:

Reacción alérgica, reacción anafilactoide, asma, edema facial, hipotensión, vasodilatación, urticaria, dolor de espalda, dolor torácico, escalofríos, fiebre, hipertensión, taquicardia, dispepsia, náuseas, mareo, disnea, faringitis, sarpullido, prurito, sudoración, reacción en el punto de inyección e interacción farmacológica. El 2 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento. En el programa de cáncer de mama se observó una incidencia similar de reacciones a la infusión (12,4%) y de interrupción del tratamiento (1,5 %). En pacientes con

Acta No. 06 de 2024 SEM

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

ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mieloma múltiple que recibieron Doxorubicina Liposomal junto con bortezomib, se han notificado reacciones adversas asociadas a la infusión con una frecuencia del 3 %. Las reacciones asociadas a la infusión ocurrieron principalmente durante la primera infusión. La interrupción temporal de la infusión generalmente revierte estos síntomas sin necesidad de terapia posterior. El tratamiento con Doxorubicina Liposomal se puede continuar en casi todos los pacientes una vez que todos los síntomas se hayan resuelto sin que los mismos recurran. Las reacciones a la infusión raramente vuelven a producirse después del primer ciclo de tratamiento con Doxorubicina Liposomal.

Se ha notificado en pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal mielosupresión asociada con anemia, trombocitopenia, leucopenia y raramente neutropenia febril.

Se ha notificado estomatitis en pacientes que recibieron perfusiones continuas de doxorubicina clorhidrato convencional; esta reacción se ha notificado de forma frecuente en pacientes que recibieron Doxorubicina Liposomal. La aparición de la reacción no impidió a los pacientes terminar el tratamiento y generalmente no requiere ajuste de la dosis, salvo en los casos en los que la estomatitis afecte la capacidad de comer del paciente. En este caso, el intervalo de dosis se puede ampliar 1-2 semanas o bien se puede reducir la dosis.

La terapia con doxorubicina a dosis acumuladas de por vida > 450 mg/m² o a dosis menores en pacientes con factores de riesgo cardíaco está asociada con una elevada incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

Además, se realizaron biopsias endomiocárdicas en 8 pacientes con tumor sólido con dosis acumuladas de antraciclina de 509 mg/m² – 1.680 mg/m². El intervalo de las puntuaciones de cardiotoxicidad de Billingham fue de grados 0 - 1,5. Estos grados de afectación están de acuerdo con una toxicidad cardíaca leve o ausencia de ella.

En el ensayo pivotal fase III frente a doxorubicina, 58 de los 509 (11,4 %) pacientes aleatorizados (10 tratados con Doxorubicina Liposomal a una dosis de 50 mg/m²/cada 4 semanas frente a 48 tratados con doxorubicina a una dosis de 60 mg/m²/cada 3 semanas) cumplieron los criterios de toxicidad cardíaca definidos en el protocolo durante el tratamiento y/o el seguimiento. Se definió la toxicidad cardíaca como una disminución en 20 puntos o más del valor basal si la FEVI en reposo permanecía en el rango normal o una disminución en 10 puntos o más si la FEVI llegaba a ser anormal (por debajo del límite inferior de la normalidad). Ninguno de los 10 pacientes tratados con Doxorubicina Liposomal que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En contraste, 10 de los 48 pacientes tratados con doxorubicina que tuvieron toxicidad cardíaca según los criterios de la FEVI desarrollaron signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

En pacientes con tumores sólidos, incluyendo un subgrupo de pacientes con cáncer de mama y de ovario, tratados a una dosis de 50 mg/m²/ciclo con dosis acumuladas de por vida de antraciclina hasta 1.532 mg/m², la incidencia de alteración cardíaca clínicamente significativa fue baja. De los 418 pacientes tratados con 50 mg/m²/ciclo de Doxorubicina Liposomal, y con una medida basal de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) y por lo menos una medida de seguimiento evaluada mediante ventriculografía isotópica

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(MUGA), 88 pacientes recibieron una dosis acumulada de antraciclina > 400 mg/m², nivel de exposición asociado con un aumento del riesgo de toxicidad cardiovascular con doxorubicina convencional. Sólo 13 de estos 88 pacientes (15 %) presentaron una alteración en su FEVI clínicamente significativa, definida como un valor de FEVI menor del 45 % o una disminución de por lo menos 20 puntos respecto al basal. Además, sólo 1 paciente (dosis acumulada de antraciclina de 944 mg/m²), interrumpió el tratamiento del estudio por síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca congestiva.

Al igual que con otros agentes antineoplásicos susceptibles de lesionar el ADN, se han notificado mielodisplasias y leucemias mieloides agudas secundarias en pacientes que habían recibido tratamiento combinado con doxorubicina. Por lo tanto, se deberá mantener bajo supervisión hematológica cualquier paciente tratado con doxorubicina.

Aunque muy raramente se ha notificado necrosis local tras la extravasación, Doxorubicina Liposomal se considera un agente irritante. Estudios en animales indican que la administración de doxorubicina clorhidrato como una formulación liposomal reduce el potencial de lesión por extravasación. Si aparece cualquier signo o síntoma de extravasación (por ejemplo, escozor, eritema) se debe detener inmediatamente la infusión y reanudarla en otra vena. Puede ser útil la aplicación de hielo sobre el lugar de la extravasación durante aproximadamente 30 minutos para aliviar la reacción local. No se debe administrar Doxorubicina Liposomal por vía intramuscular o subcutánea.

La reactivación de la reacción cutánea debida a radioterapia previa raramente ha tenido lugar con la administración de Doxorubicina Liposomal.

Experiencia post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con Doxorubicina Liposomal se describen en la Tabla 8. Las frecuencias se establecen de acuerdo con el siguiente convenio:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ and $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ and $< 1/100$

Raras $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$

Muy raras $< 1/10,000$ incluyendo informes aislados

Tabla 8. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia postcomercialización con Doxorubicina Liposomal

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	
muy raras	neoplasias orales secundarias ¹
Trastornos vasculares	
poco frecuentes	tromboembolismo venoso, incluyendo tromboflebitis, trombosis venosa y embolismo pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
muy raras	eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

1 Se han notificado casos de cáncer oral secundario en pacientes expuestos a Doxorubicina Liposomal durante un periodo de tiempo prolongado (más de un año) o en aquellos que reciben una dosis acumulada de Doxorubicina Liposomal mayor de 720 mg/m².

Vía de Administración: Intravenosa

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Siendo las 16:00 del día 04 de abril de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEM
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEM
Sesión Virtual

LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUÑOZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E)
Presidente SEM
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de
Medicamentos
Sesión Virtual

Acta No. 06 de 2024 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16